



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Ruolo prognostico dei parametri clinici e
laboratoristici nelle neoplasie uroteliali
avanzate**

Relatore: Chiar.ma
Prof. Rossana Berardi

Tesi di Laurea di:
Alessia Brugnini

A.A. 2019/2020

*A papà Andrea,
a mamma Saura*

INDICE

I. Riassunto	pag.4
II.Introduzione	pag.7
1. Epidemiologia	pag.7
2. Fattori di rischio	pag.12
3. Quadro clinico.....	pag.21
4. Diagnosi	pag.22
5. Stadiazione e Grading	pag.28
6. Anatomia Patologica.....	pag.33
7. Terapia	pag.43
8. Obiettivo dello studio.....	pag.72
III. Materiali e Metodi	pag.73
1. Analisi dei pazienti	pag.73
2. Analisi clinica	pag.77
3. Analisi statistica	pag.79
IV. Risultati.....	pag.80
V. Discussione	pag.113
VI. Bibliografia.....	pag.123
Ringraziamenti	pag.133

I. Riassunto

BACKGROUND: i tumori uroteliali comprendono le neoplasie della vescica e dell'alta via escrettrice. Il tumore vescicale in Italia rappresenta la quinta neoplasia più frequentemente diagnosticata nella popolazione generale mentre i tumori dell'alta via escrettrice risultano molto più rari.

La malattia neoplastica è multifattoriale per definizione, tra i fattori di rischio principali, classificati dalla IARC (*International Agency for Research on Cancer, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro*) come cancerogeni con sufficiente evidenza, ci sono il fumo di sigaretta e l'esposizione occupazionale.

Nelle neoplasie uroteliali non esistono segni o sintomi specifici che ne consentano una diagnosi precoce, tuttavia la manifestazione di più frequente riscontro al momento della diagnosi è l'ematuria (75%), mentre i sintomi irritativi e il dolore sono meno comuni.

La diagnosi di certezza è istologica e l'istotipo più frequente è quello uroteliale che rappresenta più del 90% dei casi. Le tecniche radiologiche ed endoscopiche consentono di effettuare il sospetto diagnostico e di stadiare la neoplasia.

La terapia del carcinoma della vescica prevede una gestione multidisciplinare tenendo conto di fattori quali grading, sede e stadio clinico-patologico. All'esordio della malattia il 30% dei casi si presenta in stadio avanzato.

Il carcinoma uroteliale è una neoplasia chemiosensibile e schemi a base di platino rappresentano lo standard sia per la prima linea di terapia che per i trattamenti perioperatori.

I nuovi studi stanno cercando di individuare biomarcatori predittivi di risposta per identificare i pazienti da avviare alla chemioterapia neoadiuvante rispetto alla sola cistectomia o altri approcci terapeutici ma, nonostante gli sforzi enormi, l'assenza di validazione dei dati attuali non supporta un loro uso routinario.

Gli Immuno Checkpoint Inhibitors (CPIs) hanno rivoluzionato il trattamento del carcinoma uroteliale sia in termini di efficacia che di riduzione della tossicità rispetto alla chemioterapia.

OBIETTIVI DELLO STUDIO: la presente tesi ha l'obiettivo di valutare il ruolo prognostico delle caratteristiche cliniche e laboratoristiche in termini di sopravvivenza mediana e sopravvivenza libera da progressione, in pazienti affetti da neoplasia uroteliale avanzata trattati in prima linea con chemioterapia.

L'identificazione di fattori prognostici facilmente misurabili e riproducibili, potrebbe fornirci informazioni rilevanti riguardo la prognosi dei pazienti migliorandone il percorso terapeutico.

MATERIALI E METODI: sono stati raccolti dati clinici e patologici di pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato afferiti alla Clinica Oncologica dell'Università Politecnica delle Marche – A.O.U Ospedali Riuniti “Umberto I – G.M. Lancisi – G. Salesi di Ancona da Ottobre 2009 a Febbraio 2020.

I parametri di interesse sono stati i valori di laboratorio all'esordio della malattia metastatica, valutati in tutti i pazienti arruolati, tramite prelievo di sangue periferico e le caratteristiche cliniche di tali soggetti.

Tra i parametri laboratoristici sono stati presi in considerazione la concentrazione di neutrofili (numero di neutrofili per mm^3), la concentrazione di linfociti (numero di linfociti per mm^3), il rapporto neutrofili/linfociti, la concentrazione plasmatica di LDH (in U/L), l'emoglobinemia (in g/dl), la natremia (in mEq/l), l'albuminemia (in g/dl), la creatininemia (in mg/dl). Tra i parametri clinici più significativi è stato considerato il genere, il performance status (PS secondo ECOG), l'abitudine tabagica all'esordio della malattia metastatica e la presenza di metastasi ossee e/o epatiche all'esordio della malattia.

RISULTATI: tra le caratteristiche cliniche il performance status, il genere e l'abitudine tabagica sono risultati in grado di influenzare la sopravvivenza dei pazienti raggiungendo la soglia della significatività statistica, così come la presenza di metastasi ossee e/o epatiche. Inoltre, per quanto concerne i parametri laboratoristici la concentrazione dei neutrofili (cutoff 7000/mm³), dei linfociti (cutoff 1600/mm³) e il rapporto N/L (cutoff 3) valutati all'esordio della malattia metastatica sono risultati in grado di influenzare significativamente l'OS nella nostra casistica così come la concentrazione plasmatica di LDH (cutoff 180 U/l) e la natremia (cutoff 139 mEq/l).

Inoltre dallo studio è emerso che la concentrazione di albumina > 3,5 g/dl nei pazienti arruolati è un fattore prognosticamente positivo sia in termini di OS che di PFS.

Al fine di approfondire l'impatto prognostico dei parametri clinici e laboratoristici sopramenzionati abbiamo realizzato uno score in base alla presenza di nessuno, uno, due o almente tre fattori di rischio a significato prognostico sfavorevole osservando una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza a favore dei pazienti con nessun fattore di rischio (mOS 22,6 mesi) vs un fattore di rischio (mOS 7,5 mesi) vs due fattori di rischio (mOS 2,8 mesi).

CONCLUSIONI: i dati emersi da questo studio confermano quanto riscontrabile nella letteratura corrente anche se attualmente non sono presenti molti studi che valutano il ruolo prognostico dei parametri laboratoristici in pazienti con neoplasia uroteliale metastatica.

Pur essendo necessari ulteriori studi, questi fattori prognostici clinici e laboratoristici, facilmente misurabili e riproducibili sembrerebbero essere in grado di fornirci informazioni rilevanti riguardo la prognosi del singolo paziente in modo tale da migliorarne il percorso terapeutico.

II. Introduzione

1. Epidemiologia

Tumore vescicale

Incidenza

Nel 2019 sono stati registrati complessivamente 29.700 nuovi casi di tumore della vescica di cui, 24.000 tra gli uomini e 5.700 tra le donne.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (19%)	Mammella (30%)	Mammella (14%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (14%)	Polmone (12%)	Polmone (11%)
4°	Vescica (12%)	Tiroide (5%)	Prostata (10%)
5°	Stomaco (4%)	Utero corpo (5%)	Vescica (8%)

Tabella 2.1: Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2019.²

Il Tumore della vescica, in Italia, considerando sia le forme infiltranti che le non infiltranti, rappresenta la quarta neoplasia più frequente negli uomini e la quinta nella popolazione generale (il 12% e l'8% di tutti i tumori diagnosticati, rispettivamente) mentre, nelle donne occupa l'undicesimo posto (3% di tutte le neoplasie).^[1,2] (**Tabella 2.1**)

Il rischio di sviluppare questo tumore è quindi molto più alto negli uomini (rapporto 1:15) rispetto alle donne (rapporto 1:81).^[2]

L'incidenza, oltre che dal genere, è influenzata anche dall'età: nell'uomo riscontriamo percentuali pari al 6% nei soggetti con meno di 49 anni, 11% nella fascia di età 50-69 e 12% nei soggetti con più di 70 anni; nella donna invece è responsabile dell'1%, del 3% e del 4% di tutti i tumori femminili nelle stesse fasce di età.^[1]

Alla luce di queste percentuali possiamo concludere che il rischio di neoplasia vescicale aumenta progressivamente all'aumentare dell'età, in entrambi i sessi.

L'età media di insorgenza alla diagnosi è 69 anni negli uomini e 71 nelle donne.^[3]

Esiste anche una correlazione tra incidenza di neoplasia e distribuzione geografica che, in linea generale, per le altre sedi tumorali, mostra un gradiente di progressiva riduzione dal Nord al Sud dovuto sia alla presenza di fattori protettivi (differenti stili di vita, abitudini alimentari, fattori riproduttivi), ma anche una minore esposizione a fattori cancerogeni (abitudine al fumo, inquinamento ambientale ecc),^[1] per quanto riguarda il tumore della vescica invece, il trend di incidenza è opposto alla situazione generale, i dati infatti confermano come per gli uomini, nelle regioni del Sud i valori di incidenza sono più elevati (tasso standardizzato 83,6 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (76,2 e 77,4 per 100.000 rispettivamente), nelle donne invece l'incidenza è molto più bassa e mostra valori più omogenei nelle diverse aree esaminate. ^[2] (**Figura 2.1**)

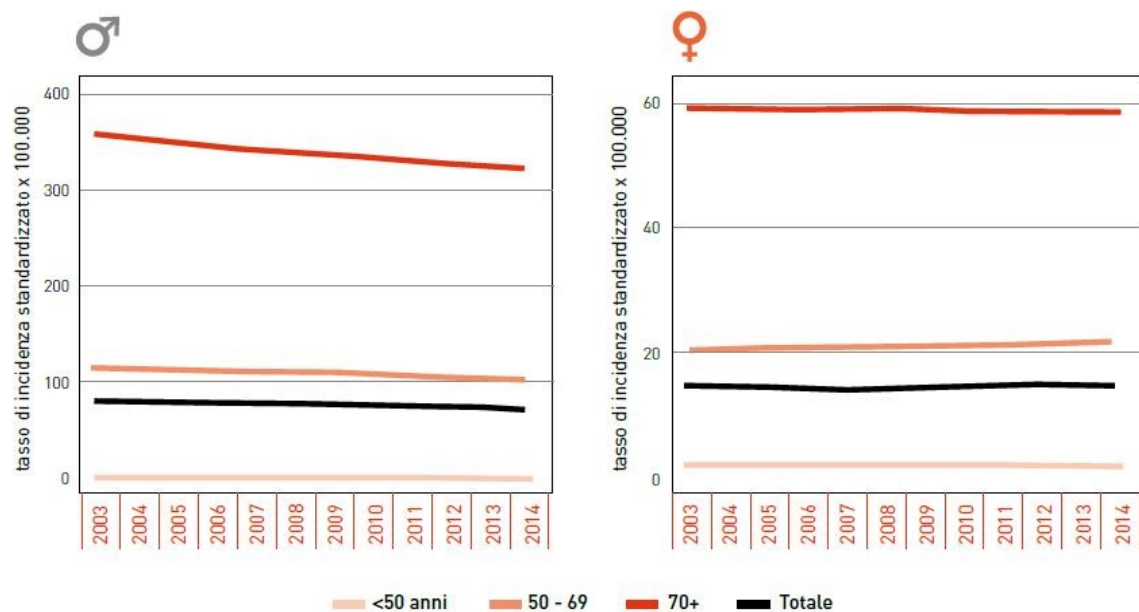


Figura 2.1: Tumore della vescica. AIRTUM. Trend temporali di incidenza 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013 ²

Mortalità

Nel 2016 i decessi per tumore della vescica in Italia sono stati 6.230 di cui 4.883 uomini e 1.347 donne, pari rispettivamente al 5% e al 2% dei decessi per tumore.^[2]

La mortalità, così come l'incidenza, è variabile non solo in relazione al genere, ma anche alla fascia di età e all'area geografica: i dati dimostrano come questo tumore rappresenti il 3% dei decessi negli uomini di età compresa tra 50-69 anni e il 6% dei decessi negli uomini over 70 anni, mentre nelle donne è responsabile dell'1% dei decessi fino a 69 anni e del 2% nelle ultrasessantenni.^[2] (**Figura 2.2**)

I valori della mortalità negli uomini inoltre sono più elevati nelle regioni del Sud (23,3 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (16,5 e 18,8 per 100.000 rispettivamente), mentre nelle donne la mortalità mostra valori inferiori e costanti nelle tre aree esaminate ^[2].



Figura 2.2: Tumore della vescica. AIRTUM. Trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013 ²

Sopravvivenza

La sopravvivenza è il principale outcome in campo oncologico, permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale.

E' condizionata da due aspetti:

- la fase nella quale la malattia viene diagnosticata
- l'efficacia delle terapie intraprese

Sulla sopravvivenza impattano pertanto sia interventi di prevenzione secondaria, sia la disponibilità e l'accesso a terapie efficaci.

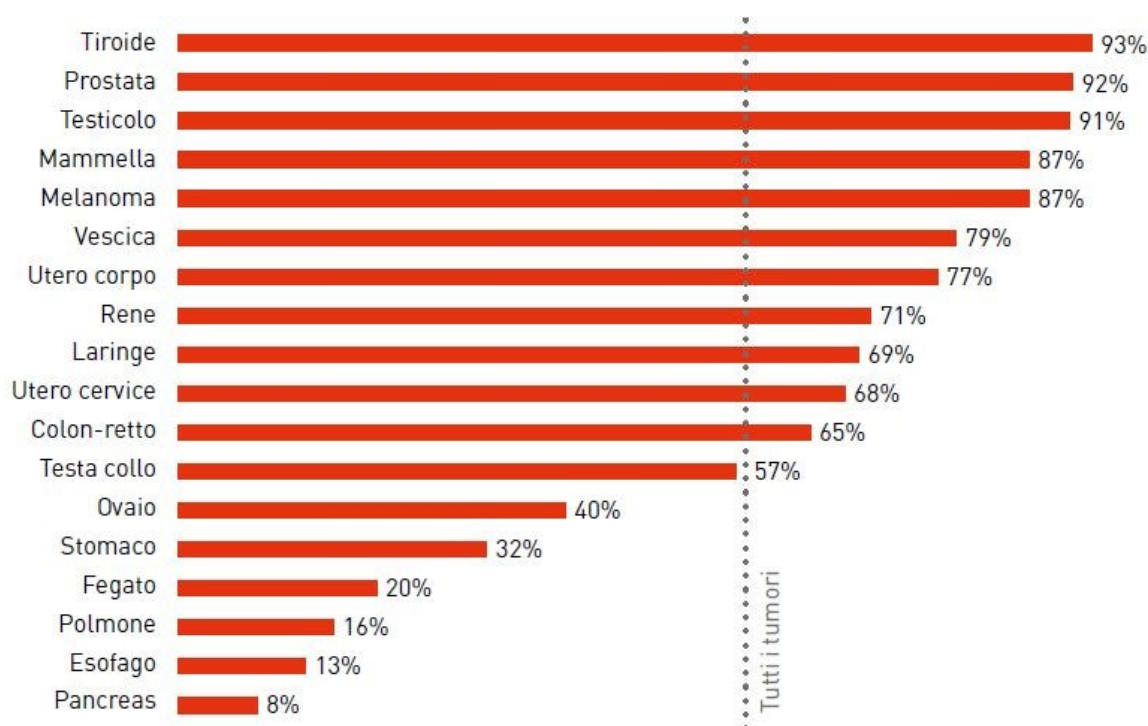


Figura 2.3: Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza 2005-2009 (pool AIRTUM), maschi e femmine.²

Il tumore della vescica nel suo complesso, sia superficiale che infiltrante, mostra una sopravvivenza a 5 anni pari a 79% e a 10 anni pari al 71%, senza significative differenze di genere.^[2] (**Figura 2.3**)

Esiste invece una differenza in base all'età: la sopravvivenza a 5 anni infatti è pari al 96% nei giovani di età inferiore ai 45 anni e si riduce con il passare degli anni, 80% nella fascia di età 65-74 anni, fino ad arrivare a valori pari al 66% nei soggetti over 75 anni.^[2]

A differenza di altre sedi tumorali, per la vescica, non esiste una correlazione tra sopravvivenza e gradiente geografico Nord-Sud: infatti per gli uomini la sopravvivenza è pari al 80%-81% al Nord e al 78%-79% al Centro-Sud, nelle donne invece è pari al 77%-79% al Nord e 75%-79% al Centro-Sud.^[1,2]

Prevalenza

In oncologia il termine “prevalenza” indica il numero di persone che vivono dopo la diagnosi di tumore. Questo numero, calcolato in un periodo e in una popolazione definita, dipende dalla frequenza (incidenza) e dalla prognosi (sopravvivenza) della malattia oncologica e da vari fattori come l’età. La prevalenza quindi è il rapporto tra il numero di eventi rilevati in una popolazione in un definito momento e il numero di individui della popolazione osservati nello stesso periodo.

Per quanto riguarda il tumore della vescica è stato stimato che nel 2019 il numero di persone vive con pregressa diagnosi sono 277.000, di cui 219.000 gli uomini e 58.000 le donne, pari al 14% e 3% rispettivamente.^[1,2] I tassi di prevalenza sono mediamente più elevati al Nord rispetto al Sud, anche se negli uomini sono le Regioni del Centro che presentano i valori più bassi (587 casi per 100.000); la prevalenza inoltre è maggiore nella fascia di età over 75 (1984 casi per 100.000).^[1]

Tumore uroteliale delle alte vie escretrici

Incidenza

I tumori delle alte vie escrettrici rappresentano il 6% dei tumori uroteliali negli uomini, il 10% nelle donne,^[2] e in queste ultime sembra esserci maggior incidenza di tumori T3 e caratterizzati da un grading più elevato. In Italia nel 2018 sono stati registrati 1.900 nuovi casi di tumore delle vie escrettrici (1.300 gli uomini e 600 le donne), pari a meno dell’1% di tutti i tumori diagnosticati. Il trend di incidenza è in calo negli uomini (-1,2% per anno) e in aumento nelle donne (+0,3% per anno).

Mortalità

Per quanto riguarda la mortalità, non è possibile stimare il numero di decessi dei tumori delle

alte vie escrettrici in Italia in quanto le schede di morte ISTAT non distinguono tra rene e vie escrettrici.

Sopravvivenza

Il tumore delle vie escrettrici mostra una sopravvivenza a 5 anni pari al 60% (in particolare pari al 62% negli uomini e 56% nelle donne).

Anche per il tumore delle vie escrettrici, come per la vescica, esiste un gradiente per età: i dati evidenziano come la sopravvivenza a 5 anni risulti pari all'84% nei soggetti di età inferiore a 45 anni e si riduca progressivamente fino ad arrivare a valori pari al 44% nei soggetti con più di 75 anni. Inoltre esiste un lieve gradiente Nord-Sud in quanto la sopravvivenza a 5 anni è pari al 61% al Nord e 59% al Sud.^[1]

2. Fattori di rischio

Neoplasia vescicale

La malattia neoplastica è per definizione a “genesì multifattoriale” pertanto non è facile identificare un singolo fattore di rischio, ma sono tanti i fattori che si sommano e si moltiplicano nel determinare la malattia. Inoltre, nella patogenesi tumorale, gioca un ruolo importante la capacità di reazione dell'ospite intesa come meccanismo di difesa immunitaria e come processo di riparazione dei danni al DNA.^[4] Per quanto riguarda i fattori di rischio esogeni, la IARC (*International Agency for Research on Cancer, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro*) considera due distinte categorie di agenti cancerogeni per l'uomo:

- Cancerogeni con sufficiente evidenza: fattori per cui è stata stabilita una relazione causale tra la sostanza cancerogena e cancro e bias e fattori confondenti possono essere esclusi con ragionevole certezza. Tra questi abbiamo il fumo di sigaretta, la produzione di alluminio, di amine aromatiche, le benzidine, la produzione della gomma, i raggi X e i raggi gamma.

- Cancerogeni con limitata evidenza: fattori per cui è possibile ipotizzare una relazione causale ma non possono essere esclusi bias e fattori confondenti. Tra questi abbiamo il caffè, l'industria tessile manifatturiera ed alcune occupazioni come barbieri e parrucchieri.^[1]

Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è sicuramente il fattore di rischio più importante per il carcinoma vescicale e dell'alta via escrettrice dal momento che circa il 75% dei pazienti affetti da neoplasia uroteliale ha una storia di esposizione a tale fattore.

Il rischio dei fumatori di sviluppare questo tumore, in entrambi i sessi, è da quattro a cinque volte maggiore rispetto quello dei non fumatori e aumenta in relazione alla durata e al numero di sigarette fumate.^[6,7]

Diversi studi hanno dimostrato la presenza di una chiara correlazione lineare tra aumento del rischio di carcinoma uroteliale e numero di sigarette fumate fino a un massimo pari a 15 sigarette/die (50 pacchetti/anno) che rappresenta il plateau, oltre il quale un aumento del numero di sigarette fumate sembra avere impatto aggiuntivo minore poiché si raggiunge una sorta di saturazione con relazione dose-risposta non lineare.^[6] Alla luce di questo emerge che i forti fumatori, che consumano 50 sigarette al giorno, non sembrerebbero avere un rischio notevolmente aumentato rispetto a chi ne fuma meno.

Lo stesso studio ^[6] evidenzia come l'effetto benefico della cessazione dell'abitudine tabagica sia maggiore quando si è smesso di fumare da più di 20 anni prima della diagnosi ma, anche in questo caso, il rischio degli ex fumatori non risulta uguale a quello dei non fumatori: infatti anche dopo 20 anni di astinenza al fumo, gli ex-fumatori hanno un rischio aumentato del 50% rispetto a chi non ha mai fumato. Questo dimostra come gli effetti cancerogeni del fumo possono permanere in vescica per tutta la vita e quindi, anche dopo l'interruzione prolungata, il rischio di tale neoplasia rimane elevato.^[6]

Il fumo correla non solo con un aumento del rischio di insorgenza ma, nei pazienti con pregressa diagnosi di tumore non muscolo invasivo, l'esposizione cumulativa a questo fattore si associa a maggiore probabilità di recidiva e progressione di malattia, minore efficacia dei trattamenti e tassi di mortalità più elevati con aumentato rischio di complicanze e di secondi tumori, mentre la cessazione del fumo a lungo termine può ridurre questi eventi.^[9]

Sono pertanto importanti interventi dissuasivi e preventivi dal fumo da parte di urologi ed oncologi, sia con counseling che con trattamenti farmacologici.

Il fumo è strettamente correlato al carcinoma uroteliale in quanto le sostanze cancerogene contenute nel fumo di tabacco entrano nel corpo attraverso l'inalazione, vengono assorbite dal circolo sanguigno e infine raggiungono la vescica dove permangono per varie ore prima di essere espulse, influenzando così l'espressione genica.^[7]

La sequenza di eventi molecolari implicati nella cancerogenesi tumorale ancora non è stata ben compresa ma è noto che il fumo di tabacco può generare specie reattive genotossiche, in grado di indurre danni al DNA, direttamente o indirettamente, comportando così alterazioni genetiche ed epigenetiche.^[10]

Per chiarire tali eventi molecolari che portano all'oncogenesi e alla progressione del carcinoma uroteliale dopo l'esposizione al fumo, è stato sviluppato un modello cellulare in vitro in cui le cellule epiteliali della vescica umana HUC1 immortalizzate SV-40, sono state continuamente esposte allo 0,1% di estratto di fumo di sigaretta: dopo 4 mesi di trattamento è stata evidenziata la comparsa di alterazioni morfologiche ed aumento della proliferazione cellulare mentre, dopo 6 mesi di esposizione, un aumento del potenziale migratorio e invasivo.^[10]

Il fumo ha quindi implicazioni sul profilo genomico e sulla risposta alla chemioterapia e/o immunoterapia^[7] e sembra avere un impatto prognostico negativo, suggerendo che le

alterazioni genomiche da esso causate possano essere associate a un fenotipo più aggressivo di neoplasia. Nel 17% dei tumori uroteliali di pazienti fumatori si osserva infatti l'inattivazione di geni oncosoppressori e l'attivazione di oncogeni; nel 35% dei carcinomi invasivi si osserva la mutazione del gene PTEN, importante nel regolare il pathway di PI3K che a sua volta regola la proliferazione cellulare e la sopravvivenza cellulare, e la sovra espressione del gene AKT che svolge un ruolo chiave nella tumorigenesi e nell'angiogenesi.^[10]

In conclusione, alla luce di quanto affermato precedentemente, c'è una forte associazione tra fumo e insorgenza di carcinoma uroteliale.

Esposizioni occupazionali

Le esposizioni occupazionali rappresentano il secondo più importante fattore di rischio per il carcinoma della vescica, essendo responsabili del 20%-25% dei casi.^[3]

La relazione tra cancro della vescica e agenti cancerogeni chimici è stata inizialmente suggerita dall'elevata incidenza di tale neoplasia tra i lavoratori esposti ad alcune sostanze quali coloranti derivati dell'anilina, gomme, prodotti per l'industria tessile, vernici, cuoio e altri prodotti chimici.

Studi epidemiologici successivi hanno identificato un gran numero di composti chimici ritenuti cancerogeni, tra cui ammine aromatiche e i derivati del benzene, che possono determinare, con un tempo di latenza da 15 a 50 anni dopo la prima esposizione, la comparsa di questa neoplasia. Tra le ammine aromatiche abbiamo la 2-naftilamina e la benzidina, usate come antiossidanti nella produzione della gomma e negli oli da taglio, come intermedi nella produzione di coloranti azoici e come pesticidi. Le ammine aromatiche sono inoltre un comune inquinante in diversi ambienti di lavoro comprese le industrie chimiche, meccaniche, tessili, e quelle implicate nella trasformazione dell'alluminio.^[11]

Grazie allo sviluppo di leggi per la tutela dei lavoratori queste sostanze contribuiscono oggi in maniera minima all'incidenza di carcinoma vescicale.^[1]

Noto è anche il rischio derivante dall'uso della fenacetina, in quanto è ampiamente dimostrato che l'alto consumo di questa sostanza aumenta da 2 a 6 volte il rischio di carcinoma uroteliale; oggi questo farmaco è stato vietato perché associato allo sviluppo di nefropatia interstiziale cronica ed è stato sostituito dal paracetamolo, amino metabolita aromatico della fenacetina, che non ha alcuna tossicità a livello vescicale.^[12]

Infezioni urinarie croniche

In molti studi caso-controllo sono state descritte associazioni positive tra infezioni della vescica e aumento del rischio di carcinoma uroteliale.^[12]

Una ricerca condotta negli Stati Uniti ha documentato, in entrambi i sessi, una relazione diretta tra cistite e carcinoma e, nei pazienti che nel corso della vita presentino ≥ 3 episodi infettivi, un aumento del 50% del rischio di tale neoplasia rispetto agli individui non affetti.

I meccanismi alla base dell'associazione cistite-carcinoma uroteliale sono:

- Fenomeni infiammatori cronici che comportano produzione di radicali liberi dell'ossigeno;
- Alterazione della barriera mucosa agli agenti cancerogeni urinari;
- Formazione di composti N-nitroso mediante crescita batterica.^[12]

In alcune regioni geografiche come l'Africa del Nord e l'Asia orientale gran parte dei carcinomi vescicali sono dovuti all'infezione da *Schistosoma Haematobium*, parassitosi causata da Platelminti del genere *Schistosoma*. Questa infezione è responsabile di circa il 10% dei carcinomi vescicali nei paesi in via di sviluppo e del 3% dei casi globali; è tipicamente associata, nel 70% dei casi, alla variante istologica a cellule squamose in quanto, le uova di *Schistosoma*, si depositano nella mucosa vescicale e inducono una vivace risposta infiammatoria cronica che provoca una progressiva metaplasia squamosa, displasia e

insorgenza, in alcuni casi, di neoplasia. Il sottotipo istologico a cellule squamose può essere correlato anche alla presenza di infezioni urinarie croniche, ad esempio in pazienti con prolungata cateterizzazione per lesione del midollo spinale, calcoli della vescica, vescica neurogena, spina bifida, in cui si evidenzia un rischio maggiore di tale neoplasia rispetto alla popolazione generale.^[12]

In letteratura è stata riportata anche un'associazione positiva tra infezione da papilloma virus (HPV) e tumore della vescica.^[1,12]

Fattori di rischio legati alla dieta

Diversi fattori dietetici sono stati associati allo sviluppo di carcinoma vescicale anche se i dati in merito sono abbastanza controversi.^[1,13]

In letteratura emerge che, l'assunzione di acque ad elevato contenuto di cloro e arsenico (>0.2 mg/l) abbia un ruolo potenzialmente cancerogeno per il tumore vescicale con correlazione dose-effetto lineare: l'attività di cancerogenesi dell'arsenico sulla mucosa è biologicamente dimostrata dall'aumento di aberrazioni e delezioni cromosomiche nelle cellule vescicali di soggetti esposti ad elevate concentrazioni.^[12]

Sono state riscontrate anche altre relazioni importanti tra tumori uroteliali, obesità e consumo di insaccati; c'è un aumento del rischio in seguito all'elevato consumo di carne soprattutto rossa in quanto crea un ambiente acido che influenza il metabolismo della cancerogenesi della vescica andando ad aumentare le alterazioni genetiche nella mucosa stessa; anche grassi animali, colesterolo, pesce e cibi animali cotti ad elevate temperature, affumicati e salati comportano un aumento del rischio neoplastico: infatti cibi cotti a temperature > 200°C determinano la formazione di ammine eterocicliche nelle urine, classificate come probabile cancerogeno umano.^[12]

Al contrario invece, l'assunzione di vitamine A, D, E, frutta e vegetali, di folati e selenio si associa ad una riduzione del rischio di carcinoma uroteliale in quanto questi alimenti hanno

proprietà antiossidanti e quindi possono proteggere dal cancro attraverso l'inibizione dell'ossidazione del DNA, il controllo della proliferazione cellulare e dell'apoptosi e la facilitazione della metabolizzazione dei composti cancerogeni in sostanze meno tossiche.^[13]

La vitamina E è un potente antiossidante liposolubile che protegge le membrane cellulari dal danno perossidativo; per quanto riguarda il selenio invece, il meccanismo d'azione specifico nella carcinogenesi non è ancora compreso. L'effetto protettivo del folato, vitamina presente principalmente nelle verdure, avviene attraverso la sua capacità di riparare e metilare il DNA: bassi livelli di folati sono associati a ipometilazione del DNA con conseguente disregolazione dei protooncogeni e dei geni soppressori del tumore e quindi aumento del rischio di neoplasia.^[13]

La riduzione del rischio di neoplasia vescicale nei soggetti che consumano adeguate quantità di frutta e verdura è dovuto al fatto che questi alimenti rendono le urine alcaline e in secondo luogo i flavonoidi, in essi contenuti, inibiscono l'effetto mutageno delle amine eterocicliche nelle colture cellulari.^[12]

L'attività fisica, insieme al consumo di frutta e vegetali, rappresenta un fattore protettivo.

Farmaci

La ciclofosfamide è un farmaco chemioterapico non ciclo specifico che rientra nella famiglia degli agenti alchilanti, ovvero farmaci in grado di formare legami covalenti con il DNA (reazione di alchilazione tra il farmaco elettrofilo e le basi azotate del DNA nucleofile) alterandone la struttura. Questo farmaco è associato allo sviluppo del carcinoma vescicale infiltrante, con un periodo di latenza di 6-13 anni. Tale aumento di incidenza è indipendente dallo sviluppo di cistite emorragica; il responsabile infatti è l'acroleina, un intermedio metabolico di questo chemioterapico che normalmente viene eliminato per via urinaria, se il paziente trattiene le urine questo si accumula nella vescica ed espleta effetti cancerogeni,

con un meccanismo ancora non compreso. Per tale ragione questo farmaco deve essere utilizzato in concomitanza a un uroprotettore, il mesna.^[12]

Un altro farmaco che sembra essere correlato all'insorgenza di tumore vescicale è il pioglitazone: l'uso del pioglitazone è associato a un aumentato rischio di cancro alla vescica che varia in base alla durata e alla dose.^[14] Pertanto, nonostante il pioglitazone sia una valida opzione terapeutica nel paziente affetto da diabete di tipo 2, tale terapia non può essere intrapresa in soggetti con neoplasia vescicale o con una storia di neoplasia della vescica o con ematuria macroscopica non indagata.^[1]

Radiazioni ionizzanti

Esistono prove che confermano l'associazione tra radiazioni ionizzanti e il carcinoma uroteliale. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato come la popolazione esposta a queste radiazioni per ragioni mediche o a causa di incidenti stradali, i lavoratori delle centrali nucleari e i sopravvissuti alle esplosioni atomiche, hanno un aumentato rischio di sviluppare questa patologia rispetto alla popolazione generale. I meccanismi biologici sottostanti sono di due tipi: azione diretta sulla doppia elica del DNA e azioni indirette generate dai radicali liberi dell'ossigeno.^[12]

La predisposizione genetica

Storicamente il carcinoma uroteliale non è considerato come una malattia con un forte background genetico, nonostante siano state identificate famiglie con elevata incidenza di tale neoplasia e con un rischio moderatamente più alto nei parenti di primo grado. Questa associazione può essere ampiamente spiegata da polimorfismi genetici a bassa penetranza.^[15] Uno studio su larga scala ha identificato nel corredo genetico di popolazioni europee, alcuni geni predisponenti allo sviluppo di carcinoma uroteliale: si è scoperta

un'associazione tra varianti genetiche nel locus SLC14A1 e rischio di sviluppare questa neoplasia.^[15]

Dal punto di vista molecolare i carcinomi non muscolo invasivi mostrano frequentemente alterazioni di FGFR3, HRAS e PIK3CA. E' stato dimostrato che il dualismo fenotipico papillare/non papillare è legato a differenti alterazioni genetiche: mutazioni gain of function di FGFR3 risultano più frequenti nei carcinomi papillari non invasivi a basso grado e inducono l'attivazione costitutiva della tirosin chinasi del recettore per l'FGFR3, mentre mutazioni loss of function di geni oncosoppressori TP53 e RB1 sono più frequenti nelle lesioni piatte e muscolo-invasive. Altre alterazioni genetiche sono mutazioni attivanti dell'oncogene HRAS che si riscontrano soprattutto nelle neoplasie non invasive di basso grado.^[8]

In conclusione ciò che impatta maggiormente nell'insorgenza dei tumori vescicali è lo stile di vita, l'ambiente e l'esposizione occupazionale, mentre i fattori genetici sono responsabili solo del 7%.^[13]

Neoplasie dell'alta via escrettrice

Per quanto riguarda il tumore delle alte vie escrettrici, i fattori di rischio sono gli stessi elencati per il tumore della vescica, in particolare fumo di sigaretta, esposizione ad arsenico e fattori occupazionali.^[1] L'assunzione di acido aristolochico, utilizzato per le sue proprietà purgative e diuretiche, e i fattori genetici hanno un ruolo di maggior importanza.^[1]

Per quanto riguarda la genetica va evidenziato come circa il 10% di questi tumori sembra correlare con la presenza della sindrome di Lynch II,^[1] sindrome ereditaria autosomica dominante caratterizzata da mutazione dei geni del mismatch repair (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) che comporta precoce sviluppo di tumori del colon e tumori uroteliali dell'alta via escrettrice, in soggetti più giovani (età media 55 anni) e di sesso femminile.^[5]

3. Quadro clinico

Nelle neoplasie uroteliali non esistono segni o sintomi specifici che ne consentano una diagnosi precoce con ragionevole certezza, tuttavia il segno clinico di più frequente riscontro al momento della diagnosi è l'ematuria (75%), soprattutto microscopica.

L'ematuria però è un segno presente anche nelle infezioni urinarie e pertanto deve essere indagata con sospetto: il ripetersi o il persistere dell'ematuria, soprattutto in soggetti a rischio o con anamnesi positiva per tale patologia, impone approfondimenti diagnostici tramite citologia urinaria e cistoscopia di controllo e, in caso di negatività, va considerata l'effettuazione di una ecografia o uro-TC delle alte vie urinarie.

È importante sottolineare come l'entità e le caratteristiche dell'ematuria non correlano con dimensioni o stadio di neoplasia.^[1] Esistono inoltre quadri clinici particolari:

- Tumori vescicali superficiali (Ta-T1): raramente si manifestano con soli disturbi di tipo irritativo quali urgenza minzionale, pollachiuria, stranguria che invece sono di frequente riscontro nei pazienti con forme muscolo invasiva;
- Le neoplasie insorgenti in prossimità del collo vescicale o coinvolgenti l'uretra possono inoltre causare ritenzione urinaria acuta;
- Malattia localmente avanzata può manifestarsi con algie pelviche e idroureteronefrosi.^[1]

I sintomi e i segni clinici nei pazienti con tumori delle alte vie urinarie sono simili a quelli descritti per la vescica: infatti nell'80% dei casi si presentano con ematuria macroscopica o microscopica; nel 15% dei casi si presentano con dolore al fianco gravativo legato a idronefrosi da ostruzione tumorale oppure sotto forma di colica renale uretrale per presenza di coaguli di sangue lungo la via escrettrice. Nel 5% dei casi invece si tratta di diagnosi occasionale durante indagini ecografiche dell'addome, in pazienti asintomatici.^[5]

4. Diagnosi

Diagnosi precoce e Screening

Nelle popolazioni ad alto rischio come forti fumatori o lavoratori con rischio occupazionale, programmi di diagnosi precoce non hanno evidenziato benefici in termini di riduzione della mortalità per carcinoma vescicale; ad oggi, nessuno dei marker sierici o urinari ha fornito sensibilità e specificità tali da poter essere utilizzato routinariamente nella diagnosi e nel follow up di pazienti con neoplasia.^[4]

Risultati incoraggianti derivano però da un recente studio ^[16] in cui si evidenzia come i miRNA sono i possibili nuovi candidati biomarcatori tumorali. Queste brevi sequenze di RNA non codificanti svolgono infatti un ruolo chiave nei processi cellulari di base tra cui differenziazione, proliferazione, apoptosi e autofagia e sono coinvolti anche in varie fasi della tumorigenesi, in particolare nell'iniziazione e nella progressione del cancro.

Alla luce del fatto che, l'espressione alterata dei miRNA nei tumori si riflette nei fluidi biologici, è possibile utilizzarli come potenziali marker per lo screening del cancro della vescica non invasivo.

La sfida futura è poter sfruttare i miRNA sia per diagnosticare la neoplasia sia per stimare la prognosi della stessa, tenendo però in considerazione che questo impone la necessità di impiegare tecnologie sensibili e standardizzate e necessita di centri rigorosi per la loro attuazione.^[16]

Citologia urinaria

La citologia urinaria è un esame di grande aiuto nella pratica clinica soprattutto per la diagnosi del carcinoma in situ, delle lesioni vescicali di alto grado e in caso di recidiva di tumori superficiali e muscolo invasivi.^[4] È un esame di basso costo, che presenta elevata specificità (84%-100%) e sensibilità variabile: nelle neoplasie di alto grado pari all'84%, in

quelle di basso grado pari al 16%.^[1] Queste percentuali di sensibilità dipendono dal fatto che, nei tumori ben differenziati, le cellule neoplastiche hanno un aspetto citologico normale, sono ben adese alla superficie mucosa e pertanto vengono eliminate meno facilmente nelle urine; di conseguenza la citologia microscopica è più significativa nei pazienti con tumori di alto grado o carcinoma in situ, ciò nonostante il rischio di avere falsi negativi è del 20%.^[4] Nel corso degli anni, per quanto riguarda le forme tumorali di basso grado, sono stati studiati numerosi altri test urinari con l'obiettivo di migliorare la citologia urinaria, ma nessuno di questi è stato validato al momento.^[1]

Citologia urinaria indicazioni:

- La citologia urinaria viene prescritta quando l'analisi standard delle urine evidenzia la presenza di globuli rossi o emoglobina e pertanto è necessario escludere la presenza di malattie a carico di reni, ureteri e vescica che possono causare ematuria;
- La citologia urinaria può essere indicata anche per il follow up in pazienti già trattati per un tumore della vescica o delle vie urinarie, allo scopo di individuare precocemente un'eventuale recidiva di malattia;

Citologia urinaria esecuzione:

La citologia urinaria è un esame che consiste nell'analisi microscopica di un campione di urine allo scopo di individuare le cellule presenti, comprese le cellule uroteliali atipiche o neoplastiche, derivanti dallo sfaldamento delle zone superficiali di alcune neoformazioni. Consiste nella raccolta di un campione di urine, per tre giorni consecutivi, in un contenitore sterile nel quale è già presente un fissativo alcolico, normalmente alcool etilico o acido tricloroacetico, al fine di evitare la degradazione delle cellule e quindi compromettere la validità dell'esame stesso.

Il campione urinario raccolto per questa analisi deve avere un volume pari a 30 ml che rappresenta il volume ottimale.^[1]

Limiti della citologia urinaria:

- corretta preparazione e allestimento del sedimento cellulare
- numero di cellule esfoliate
- esperienza dell'esaminatore
- eventuale presenza di infezioni del tratto urinario e di calcoli
- pregresse instillazioni intravesicali
- adeguata e corretta conservazione del campione urinario

Di seguito, nella **tabella 2.2**, è riportato il sistema di refertazione della citologia urinaria, oggi consigliato ma non obbligatorio:

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

Tabella 2.2: Sistema di refertazione suggerito per la citologia urinaria ¹

Diagnostica radiologica

Le procedure diagnostiche da attuare in caso di sospetto di neoplasia vescicale sono rappresentate da:

Ecografia

L'ecografia è un esame di primo livello in pazienti con sospetto di neoplasia vescicale in quanto ha un'accuratezza globale del 80-95% e specificità elevata; permette inoltre

l'identificazione di un quadro di idronefrosi, indice di sospetta forma muscolo invasiva con interessamento meatale.

Questa metodica presenta però alcuni limiti:

- in primo luogo risulta difficile individuare lesioni di piccole dimensioni, a placca, calcifiche o situate a livello della cupola o del collo vescicale;
- in secondo luogo i tumori a localizzazione uretrale vengono raramente rilevati soprattutto per la sua incompleta esplorabilità, mostrando soltanto l'eventuale dilatazione a monte.^[3]

Il sospetto ecografico viene normalmente approfondito con l'esame endoscopico.^[1]

Uro-TC

L'uro-TC è una Tomografia Computerizzata associata a scansioni urografiche che consente una efficace valutazione dell'intero apparato urinario sia morfologica che funzionale in quanto permette di effettuare uno studio volumetrico del parenchima renale, delle vie escretrici e di studiare la funzione vescicale in fase escretoria;^[1,3] fornisce inoltre la possibilità di studiare l'estensione della neoplasia, di evidenziare l'interessamento linfonodale e di altri organi.

È indicata in caso di persistenza o ricorrenza di ematuria monosintomatica o di citologia urinaria positiva dopo esame endoscopico negativo o per approfondire reperti sospetti identificati in corso di ecografia.

L'Uro-TC prevede, con le attuali apparecchiature, la somministrazione di soli 80-100 cc di mezzo di contrasto cui seguono una serie di radiografie eseguite a intervalli regolari.

La TC riesce a documentare in maniera accurata l'estensione extravesicale del tumore, riuscendo a mostrare l'interessamento macroscopico del grasso perivescicale (T3b) e degli organi vicini ma non è in grado di discriminare in maniera precisa l'estensione della neoplasia negli stadi iniziali (T1, T2a e T2b).

Normalmente questo aspetto della stadiazione non è richiesto alla diagnostica per immagini ma viene definito con la resezione transuretrale (TUR) che, in un unico tempo, permette di ottenere un risultato terapeutico mediante resezione della lesione, e allo stesso tempo prognostico (grading ed estensione della neoplasia).^[1,4]

RMN

La Risonanza Magnetica fornisce informazioni diagnostiche sostanzialmente sovrapponibili alla TC, con la quale condivide i livelli di accuratezza, ma ha il vantaggio di definire e distinguere differenti tessuti e organi che in TC hanno uguale densità e quindi risultano indistinguibili.

Lo studio dinamico con mezzo di contrasto consente inoltre di valutare con maggior precisione lo stadio locale della neoplasia per la quale la RMN, rappresenta l'esame di elezione.

Riguardo l'interessamento linfonodale, le due metodiche sono in grado entrambe di ipotizzare il loro interessamento da parte della neoplasia attraverso la valutazione del loro aumento volumetrico e della morfologia, allungata o rotonda.

In conclusione visti i risultati sovrapponibili di TC e RMN, nella pratica clinica si preferisce la TC in quanto più facilmente accessibile e di più rapido utilizzo.^[1]

La PET-TC con FDG (Fluoro-Desossi-Glucosio)

La PET-TC con FDG è l'unica metodica per immagini che permette di determinare, con adeguata accuratezza, l'impegno neoplastico dei linfonodi tramite la loro captazione, se interessati da neoplasia, del radiofarmaco.

Tuttavia la PET-TC, considerate le scarse evidenze attualmente disponibili, non viene considerata un'indagine di routine nella pratica clinica.^[1]

Diagnostica endoscopica

Uretrocistoscopia

È un'indagine endoscopica invasiva, eseguita in regime ambulatoriale, che utilizza come strumento il cistoscopio, preferibilmente flessibile in quanto meno invasivo, che consente una visione diretta della vescica al fine di diagnosticare forme di incerta interpretazione citologica ed ecografica (soprattutto lesioni della cupola) e per il follow up.^[4]

Nell'iter diagnostico questo esame precede l'uro-TC.

Il cistoscopio viene introdotto nell'uretra dal meato uretrale esterno e risale sino a raggiungere la vescica che viene distesa tramite soluzione irrigante, al fine di poter ispezionare l'intera mucosa.

Nel referto dell'endoscopia devono essere riportate un'accurata descrizione della neoplasia vescicale riscontrata in termini di posizione, dimensione, numero, aspetto (papillare o solido), così come eventuali anomalie di aspetto della mucosa.^[1]

Uretrocistoscopia a fluorescenza (PDD)

Questa metodica viene impiegata per eseguire biopsie guidate nei casi in cui la citologia urinaria risulti positiva e imaging negativo, e nel follow up dopo TUR di neoplasie non muscolo invasive ad alto grado.

La PDD utilizza la cistoscopia a fluorescenza indotta dalla porfirina: le porfirine fotoattive come esaminolevulinato o acido 5 aminolevulinico, si accumulano preferibilmente nel tessuto neoplastico ed emettono fluorescenza rossa sotto la luce blu.

Questa tecnica è in grado di identificare, con maggior sensibilità rispetto alla cistoscopia standard in luce bianca,^[1] lesioni esofitiche e soprattutto lesioni piatte che possono sfuggire alla citologia, all'ecografia e all'endoscopia tradizionale.

I limiti principali al suo utilizzo nella pratica clinica sono l'elevato numero di falsi positivi e il costo elevato.^[1]

Cistoscopia in narrow band imaging (NBI)

Analogamente alla PDD, questo tipo di cistoscopia è stata progettata con l'obiettivo di individuare precocemente piccole lesioni, carcinomi in situ e per il follow up dopo TUR,^[1,17] al fine di diagnosticare precocemente eventuali recidive neoplastiche.

In uno studio prospettico randomizzato, 198 pazienti sottoposti a resezione transuretrale, sono stati randomizzati in due gruppi secondo il metodo diagnostico utilizzato, con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'imaging a banda stretta (NBI) nel rilevare tumori vescicali rispetto alla cistoscopia standard a luce bianca (WLC). È stata dimostrata non solo una migliore capacità diagnostica nel gruppo I (80,9% vs 85,5%) ma anche maggior beneficio nel rilevare tumori trascurati dal WLC (dopo il passaggio da WLC a NBI sono stati rilevati tumori aggiuntivi con un tasso del 35,1%).^[17]

Cisto-ureteronefroscopia

Rappresenta l'indagine con la più alta sensibilità e specificità nel carcinoma dell'alta via escrettrice poichè consente di rilevare anche neoformazioni di piccole dimensioni non evidenziabili all'imaging radiologico. La cistoureteronefroscopia, oltre che diagnostica è anche operativa in quanto, in corso di esame endoscopico, permette di effettuare biopsia di lesioni certe e/o sospette o il brushing ureterale.^[4]

5. Stadiazione e Grading

Sebbene per qualche tempo siano stati utilizzati due sistemi di stadiazione per il cancro della vescica, quello sviluppato congiuntamente dall'International Union Against Cancer (UICC) e dall'American Joint Committee on Cancer Staging (AJC) ha soppiantato il sistema Jewett-Strong (1946) modificato da Marshall (1956).

Oggi quindi il tumore uroteliale viene classificato utilizzando come sistema di stadiazione il *TNM (Tumor Node Metastasis System)*, mentre il *Grading WHO (Word Health*

Organization) esprime, attraverso parametri citologici, le caratteristiche fondamentali e differenziate delle cellule.^[4]

Classificazione TNM

La stadiazione TNM, alla luce del suo valore in termini sia terapeutici che prognostici, si propone in prima istanza di distinguere tra:

- *Neoplasie non muscolo invasive* (NMIBCs, *Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*) in cui la malattia è confinata all'epitelio transizionale (stadi Ta e Tis sec.TNM) o alla sottomucosa (stadio T1 sec.TNM), rappresentano circa il 70% dei tumori uroteliali al momento della diagnosi;
- *Neoplasie con invasione della tonaca muscolare o superamento della stessa* (MIBC, *Muscle-Invasive Bladder Cancer*) che comprendono gli stadi T2-T4 sec. TNM), rappresentano il restante 30%.

La classificazione TNM 2002 è stata aggiornata nel 2009 apportando solo lievi variazioni relative allo status linfonodale. Nel 2017 la pubblicazione da parte dell'AJCC (American Joint Committee on Cancer) del TNM VIII° edizione (***Tabella 2.3***) non ha comportato sostanziali modifiche ma è stata attribuita maggior importanza ai carcinomi insorti su diverticoli che rappresentano il 2% dei carcinomi uroteliali vescicali.^[1]

Il rischio di sviluppare un tumore all'interno di un diverticolo vescicale è considerato maggiore rispetto al resto della vescica, forse a causa della stasi urinaria che favorisce il contatto prolungato dei potenziali cancerogeni con la mucosa. Pazienti con questi tumori si presentano più comunemente con macroematuria; inoltre i diverticoli vescicali per definizione non sono rivestiti da muscolatura propria per cui i carcinomi invasivi su diverticolo sono stadiati come pT1 o come pT3. (***Figura 2.4***)^[18]

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

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

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

Tabella 2.3: *Classificazione TNM 2017 VIII edizione ¹*

Per quanto riguarda l'individuazione delle metastasi a distanza (M) viene utilizzata la TC torace/addome che consente una valutazione della diffusione addominale e toracica della malattia, mentre la scintigrafia ossea rappresenta un esame complementare da eseguire in caso di sospetto di interessamento scheletrico.^[5]

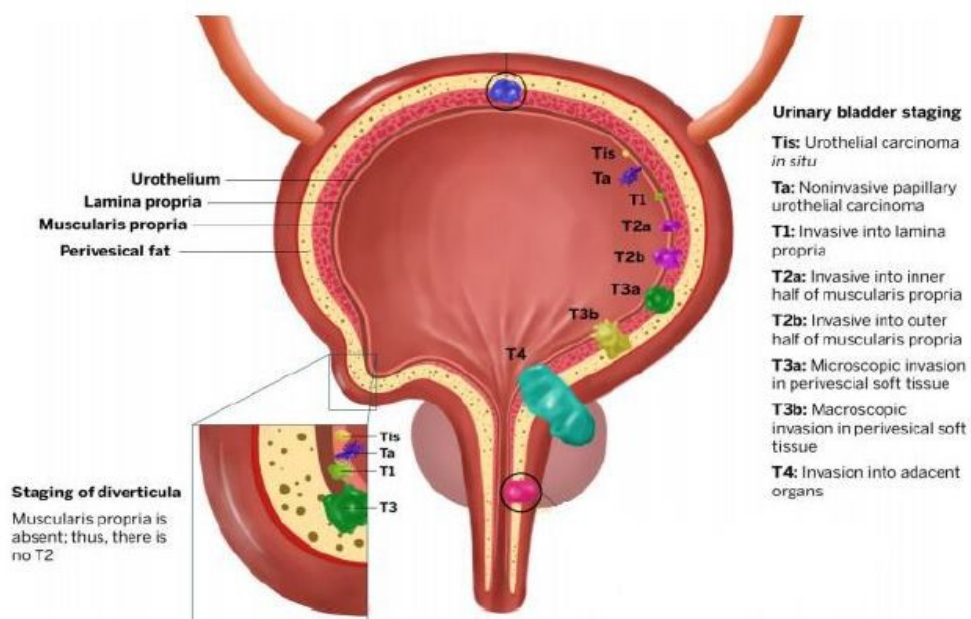


Figura 2.4: TNM carcinoma uroteliale ²¹

STADIO	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
II	T2b	N0	M0
IIIA	T3, T3b, T4a	N0	M0
IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
IV	T4b	N0	M0
IV	AnyT	AnyN	M1

Tabella 2.4: AJCC Prognostic Stage Groups ^[19]

Grading: WHO 2004 e WHO 2016

La classificazione WHO 2016 riproduce la WHO 2004 e si differenzia dalla classificazione WHO/AFIP 1973 (Armed Forced Institute of Pathology) in quanto elimina il grado intermedio (G2), oggetto di controversie, distinguendo così le neoplasie esclusivamente in

basso grado e alto grado (**Tabella 2.5**). In particolare i carcinomi G1 nella classificazione WHO 1973 sono stati riclassificati come PUNLMP (neoplasie papillari uroteliali a basso potenziale maligno) e in carcinomi uroteliali di basso grado nella classificazione WHO 2004/2016; i carcinomi G2 possono essere riclassificati, in base al disordine architetturale e all'atipia citologica, sia come carcinomi uroteliali di basso grado (Low Grade-LG), sia come carcinomi uroteliali di alto grado (High GradeHG); tutti i carcinomi G3 sono invece considerati carcinomi uroteliali di alto grado.

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

Tabella 2.5: Differenze nella definizione di grading tra classificazione WHO 1973 vs 2004 vs 2016 ^[1]

Alla luce di quanto detto, con la nuova classificazione WHO 2004/2016 vi è stata una migliore definizione istologica dei bassi gradi e l'introduzione del concetto PUNLMP, ma dal punto di vista statistico la riproducibilità è solo di poco superiore alla precedente a causa della documentata e non trascurabile variabilità inter e intra-osservatore.^[1]

Dal punto di vista clinico appare opportuno mantenere nel referto entrambe le classificazioni in maniera tale da consentire, nei carcinomi uroteliali T1, una migliore stratificazione prognostica: la WHO 2016 infatti considera tutti i carcinomi pT1 di alto grado, in quanto infiltrano il connettivo sottoepiteliale mentre, la classificazione 1973 consente una più accurata definizione prognostica (riconde da un terzo alla metà dei casi a G2 e il resto a G3).

6. Anatomia Patologica

Le neoplasie a primitiva insorgenza nell'alta via escrettrice sono una piccola percentuale di tutti i tumori uroteliali: si localizzano più frequentemente a livello pielocaliceale (68%) mentre l'uretere è interessato nel 32% dei casi, rispettivamente il 6% e il 4% di tutti i tumori uroteliali.

La localizzazione neoplastica ureterale presenta un gradiente topografico differente in relazione all'esposizione prolungata o meno ad agenti cancerogeni e alla presenza di cellule neoplastiche a livello dei fisiologici restringimenti ureterali: l'uretere terminale è interessato nel 70% dei casi, la porzione media nel 25% e la porzione prossimale nel 5%.

L'azione lesiva degli agenti cancerogeni si esplica anche a livello vescicale dove le neoplasie possono originare: a livello delle pareti laterali (47%), del trigono (21%), della parete posteriore (18%), parete anteriore (8%) e sulla cupola (6%).^[5]

Le neoplasie della vescica nel 30% dei casi si presentano multifocali già al momento della diagnosi; spesso si parla infatti di malattia uroteliale multidistrettuale, ovvero presenza di tale neoplasia sincrona a carcinoma della pelvi renale e dell'uretere, organi che pertanto devono essere sempre valutati quando si fa diagnosi di neoplasia vescicale.

Istologia

Il più comune tipo istologico di neoplasia vescicale è il carcinoma uroteliale che rappresenta più del 90% dei casi, il 6%-8% è rappresentato dal carcinoma a cellule squamose e il 2% dall'adenocarcinoma. Nell'ambito delle neoplasie delle alte vie escrettrici le percentuali sono simili.^[4]

Neoplasie uroteliali non infiltranti (Ta)

Le neoplasie non infiltranti, confinate all'epitelio transizionale (Ta e Tis sec.TNM) costituiscono quasi il 70% dei tumori uroteliali al momento della diagnosi; più

frequentemente queste neoplasie sono dotate di architettura papillare anche se, all'interno di questa categoria, meno frequentemente rispetto alle precedenti, è presente anche il carcinoma in situ (CIS), una lesione piatta e per definizione di alto grado in quanto costituito da cellule citologicamente maligne e spesso non coese.

Le neoplasie uroteliali papillari e/o invasive, in oltre il 90% dei casi sono associate al CIS, indice prognostico negativo, in quanto si associa a multifocalità e determina un tasso di progressione a 5 anni dalla prima diagnosi del 50%.^[1,35]

Le neoplasie uroteliali non infiltranti, in base al grading cito-architetturale, vengono classificate in:

- Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno (PUNLMP): sono lesioni rare in cui l'istologia papillare è estremamente ordinata con atipie citologiche molto modeste; è una lesione con un concreto rischio di recidiva fino al 50% dei casi ma con capacità di progressione estremamente bassa (solo nel 4% di casi);
- Carcinoma uroteliale papillare di basso grado: sono lesioni papillari di aspetto ramificato e citologia atipica ma ancora ordinata; si osserva un modesto grado di atipia nucleare: nuclei sparsi ipercromatici, figure mitotiche poco frequenti soprattutto verso gli strati basali e variabilità della dimensione e della forma nucleare.^[1,8]

Sono lesioni più comuni delle precedenti e caratterizzate da recidiva nel 50% dei casi e progressione nel 10%;
- Carcinoma uroteliale papillare di alto grado: sono lesioni che si presentano con architetture grossolane caratterizzate da disordine delle polarità nucleari e da evidenti atipie, le cellule non sono coese e sono caratterizzate da voluminosi nuclei ipercromatici, le figure mitotiche, comprese quelle atipiche, sono molto frequenti. Queste lesioni sono caratterizzate da recidiva nel 60% dei casi e progressione nel 30%.^[1,8]

Il 10-15% delle lesioni non infiltranti progredisce e invade la lamina propria (pT1) e la muscolare propria (pT2).^[35]

Carcinoma uroteliale infiltrante ($T \geq T1$)

Il carcinoma uroteliale infiltrante è per definizione una neoplasia che infiltra al di sotto della membrana basale mentre spesso permangono in superficie tracce di architetture papillari tozze.

La quasi totalità di queste neoplasie è di alto grado anche se si possono riscontrare delle eccezioni come neoplasie infiltranti di basso grado e più frequentemente si riscontrano carcinomi infiltranti G2 sec. la classificazione AFIP 1973.

Il carcinoma uroteliale di alto grado ha una certa propensione a sviluppare istologie divergenti (differenziazioni squamose e ghiandolari e associazioni con carcinomi a piccole cellule) che sono spesso presenti in forma combinata al carcinoma uroteliale convenzionale.^[1]

I fattori prognostici istologici del carcinoma uroteliale infiltrante sono:

- *Stadio T1 ed eventuale sub-staging del T1*: indica la presenza e l'entità di infiltrazione del connettivo sottoepiteliale. Nel referto è importante segnalare anche la concomitante presenza di CIS, che come detto precedentemente è un indicatore prognostico negativo, e specificare inoltre se il CIS è presente nelle aree immediatamente adiacenti alla neoplasia o a distanza come focus separato.
- *Invasione linfovascolare (LVI)*: nel caso di lesioni T1 è importante riportare nel referto se l'invasione linfovascolare è assente o presente.
- *Grading*: è un indicatore prognostico molto importante in quanto i tassi di recidiva risultano maggiori nei T1 G3 rispetto ai T1 G2 (68% vs 50%) e così anche i tassi di progressione (28% vs 12%).

- *Stadio T2*: l'identificazione di un carcinoma uroteliale muscolo invasivo richiede un'adeguata TUR ed eventuale reTUR stadiativa.
- *Varianti istologiche*:
 - carcinoma squamocellulare;
 - adenocarcinomatoso;
 - carcinoma a piccole cellule;
 - carcinoma uroteliale microcistico;
 - carcinoma uroteliale simil linfoepitelioma;
 - carcinoma uroteliale a differenziazione trofoblastica;
 - carcinoma uroteliale ricco in lipidi;
 - carcinoma uroteliale a cellule chiare;
 - carcinoma uroteliale plasmacitoide;
 - carcinoma uroteliale sarcomatoide;
 - carcinoma uroteliale a cellule giganti;
 - carcinoma uroteliale micropapillare;
 - carcinoma uroteliale c.d. nested.^[1]

Le ultime 5 varianti presentano un peggiore impatto prognostico.

- *PD-L1 status (Programmed Death-Ligand 1 status)*: è importante nei pazienti con malattia metastatica in quanto rende possibile, nei pazienti eleggibili, l'utilizzo dell'immunoterapia.^[1] (**Tabella 2.6**)

Vantaggi	Svantaggi
- Biomarker più conosciuto ad oggi - Rapidità nella risposta dopo la biopsia - I saggi di IHC sono specifici e standardizzati per ogni terapia - Relativamente poco costoso	- Risultati discordanti tra gli studi - Ridotto valore predittivo negativo: risposte viste in tumori PD-L1 negativi - Vengono utilizzati vari anticorpi per individuare il PD-L1 - Non è chiaro se ciò che riflette meglio il microambiente tumorale sia il <i>composit score</i> oppure il <i>tumor cell score</i>. - Biomarker dinamico nel tempo e non riflette le interazioni PD-1/PD-L1 nei linfonodi che drenano la malattia - Non valuta lo stato del microambiente immunitari

Tabella 2.6: PD-L1 come biomarker nell'immunoterapia del carcinoma uroteliale infiltrante ^[20]

Urothelial tumours <i>Infiltrating urothelial carcinoma</i> Nested, including large nested Microcystic Micropapillary Lymphoepithelioma-like Plasmacytoid/signet ring cell/diffuse Sarcomatoid Giant cell Poorly differentiated Lipid-rich Clear cell <i>Non-invasive urothelial neoplasms</i> Urothelial carcinoma in situ Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential Urothelial papilloma Inverted urothelial papilloma Urothelial proliferation of uncertain malignant potential Urothelial dysplasia	Neuroendocrine tumors Small cell neuroendocrine carcinoma Large cell neuroendocrine carcinoma Well-differentiated neuroendocrine tumour Paraganglioma Melanocytic tumours Malignant melanoma Naevus Melanosis Mesenchymal tumours Rhabdomyosarcoma Leiomyosarcoma Angiosarcoma Inflammatory myofibroblastic tumour Perivascular epithelioid cell tumour Benign Malignant Solitary fibrous tumour Leiomyoma Haemangioma Granular cell tumour Neurofibroma Urothelial tract haematopoietic and lymphoid tumours	Squamous cell neoplasms Pure squamous cell carcinoma Verrucous carcinoma Squamous cell papilloma Glandular neoplasms Adenocarcinoma, NOS Enteric Mucinous Mixed Villous adenoma Urothelial carcinoma Tumours of müllerian type Clear cell carcinoma Endometrioid carcinoma Miscellaneous tumours Carcinoma of skene, cowper, and little glands Metastatic tumours and tumours extending from either organs Epithelial tumours of the upper urinary tract Tumours arising in a bladder diverticulum Urothelial tumours of the urethra
--	---	--

Figura 2.4: Classificazione WHO 2016 del Carcinoma Uroteliale ²¹

Caratteristiche da riportare nel referto istopatologico del campione proveniente da TURV:

- Istotipo o varianti
- Grado
- Staging (T): estensione del livello di infiltrazione
- Presenza/assenza di muscolatura propria nel campione
- Presenza di CIS
- Presenza di invasione vascolare linfoematica
- Compresenza di cistite (BCGite)

Caratteristiche da riportare nel referto istopatologico del campione proveniente da cistectomia radicale:

- Numero e grandezza delle lesioni neoplastiche
- Morfologia delle lesioni (papillare, sessile, piatta)
- Istotipo o varianti
- Grading
- Staging (con accurata descrizione dell'eventuale interessamento prostatico in caso di cistoprostatectomia)
- Presenza di CIS
- Presenza di invasione vascolare ematica o linfatica
- Compresenza di cistite da BCG (BCGite)
- Margini di resezione uretrali e ureterali
- Numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi asportati
- Margini radiali
- pTNM

Sottotipi molecolari

I tumori uroteliali infiltranti la sottomucosa o la tonaca muscolare propria presentano notevoli differenze in termini di varianti istologiche, outcome clinici e profili molecolari. Alla luce di questo e dell'elevato carico mutazionale di questa neoplasia, diversi studi stanno valutando alcune caratteristiche molecolari come possibili fattori predittivi di risposta alla terapia peri-operatoria in maniera tale da identificare il trattamento ottimale per ogni singolo paziente.^[35]

Questo significa che la sola classificazione morfologica e patologica dei MIBC risulta sub-ottimale nel selezionare la migliore opzione terapeutica disponibile e che la caratterizzazione molecolare potrebbe essere di grande aiuto.^[22]

Le mutazioni attualmente evidenziate sono a carico dei geni di riparazione del DNA, di ERCC2, ERBB2 che potrebbero predire la risposta alla chemioterapia all'interno del setting neoadiuvante; in uno studio, da una coorte di pazienti con MIBC di alto grado trattati con la NAC, sono stati selezionati pazienti *responder* patologici completi e *non responder* ed è stato osservato che i pazienti con mutazioni del gene ERBB2 presentano eccellente risposta alla chemioterapia neoadiuvante.^[23]

Di recente, sulla base dell'identificazione di specifiche alterazioni e caratteristiche molecolari, il carcinoma uroteliale muscolo invasivo è stato suddiviso in sottogruppi molecolari: forme basali, forme claudin-low, forme luminali e luminali infiltranti con ulteriori sotto-classificazioni specifiche in base al sistema utilizzato, allo scopo di individuare biomarcatori predittori di risposta alla NAC; diversi studi hanno effettivamente evidenziato come la risposta alla chemioterapia neoadiuvante varia in rapporto al sottotipo molecolare e mostra beneficio più elevato nei pazienti con tumori basali.^[22]

Il gruppo Wezel ^[24] ha pubblicato una panoramica della tassonomia attuale dei sottotipi molecolari nei carcinomi uroteliali provenienti da 5 banche dati indipendenti che, anche se

differenti tra di loro, risultano simili nei clusters riguardanti l'invasione, prognosi e risposta alla chemioterapia e all'immunoterapia.

Si elencano le 5 diverse classificazioni molecolari riportate da Wezel: **(Figura 2.5)**

- classificazione UNC (University North Carolina: luminali-basali-claudin low)
- classificazione MDA (MD Anderson Cancer Center: luminali-p53-like, basale)
- classificazione Lund (Università di Lund descrive diversi sottotipi molecolari per quanto riguarda l'espressione genica, il modello di mutazione, l'instabilità genomica e l'aggressività di malattia: Uro A, genomicamente instabili, infiltranti, SCC-like, UroB)^[24]
- classificazione di Seiler (luminali, luminali infiltranti, basale, claudin-low)
- classificazione TCGA (Atlante Genomico del Cancro: luminale I, luminale II, basale III e claudin low IV).

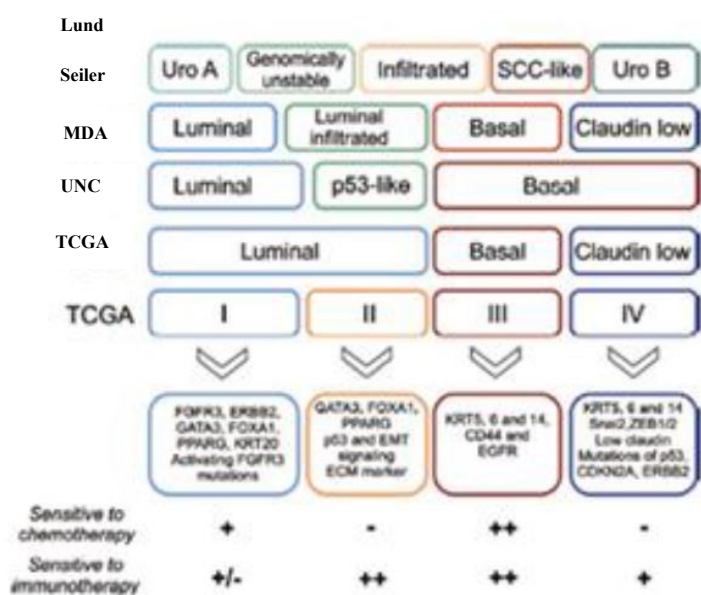


Figura 2.5: Panoramica della tassonomia attuale riguardante i sottotipi molecolari del carcinoma uroteliale vescicale e la risposta attesa alla chemioterapia.²⁴

La classificazione molecolare TCGA è tra quelle più citate e attribuisce il 60% delle forme al sottogruppo luminale, il 35% delle forme al sottogruppo basale/squamoso e il 5% al sottotipo neuronale. **(Figura 2.6)**

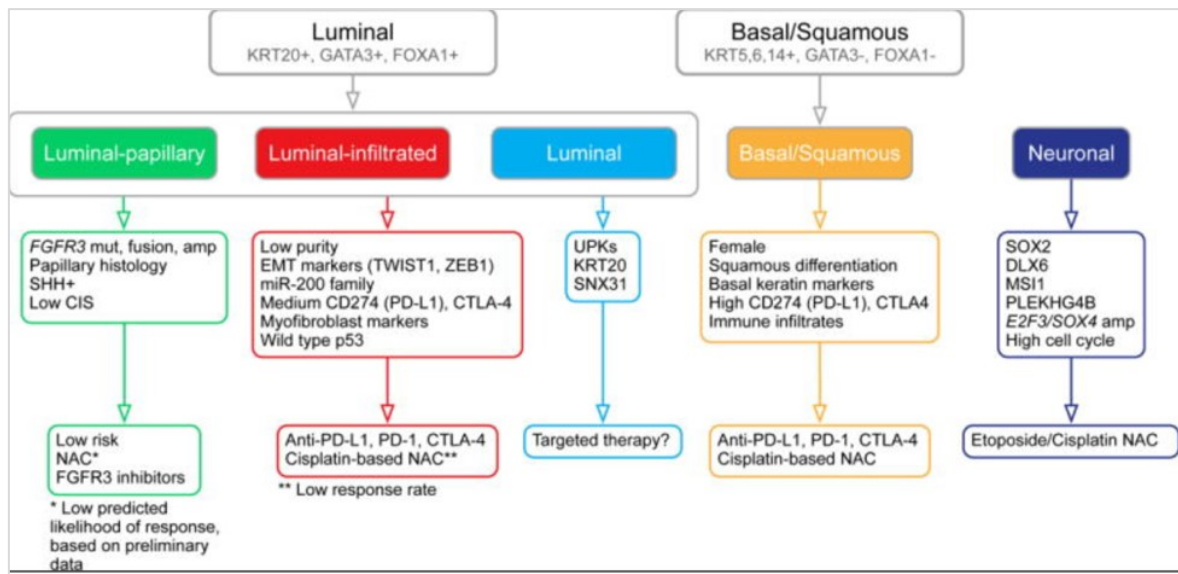


Figura 2.6: Classificazione molecolare TGCA ^[25]

Il sottogruppo luminare si suddivide in:

- *luminale-papillare* (35% di tutte le neoplasie uroteliali) è caratterizzato da mutazioni a carico di FGFR3 (fibroblast growth factor receptor). Tali tumori hanno un basso rischio di progressione e bassa probabilità di risposta alla NAC a base di cisplatino; la frequenza di alterazioni dell'FGFR3 suggerisce che gli inibitori della tirosin chinasi dell'FGFR3 potrebbero rappresentare un approccio terapeutico efficace (es. Erdafitinib);^[24,25]
- *luminale-infiltrato* (20%) poco responsivo alla NAC ma sensibile agli inibitori dei checkpoint immunologici anti PD-L1, PD-1 (*Programmed-Death Receptor 1*) e CTLA-4 (*Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated Protein 4*). Questi tumori quindi possono essere resistenti alla chemioterapia a base di cisplatino e pertanto devono essere esplorate strategie alternative, comprese le terapie mirate;^[24,25]
- *Luminale* (6%) poco responsivo alla NAC e all'immunoterapia, esprime UPKs, KRT20, SNX31 e sarebbe candidabile ad una eventuale terapia target.^[24,25]

Il sottogruppo basale-squamoso (35%) è caratterizzato da maggiore incidenza nelle donne, differenziazione squamosa, espressione di cheratina basale, elevata espressione dei marker immunitari PD-L1 e CTLA4 e altri segni di infiltrazione immunitaria. In questo tipo di tumori sia la NAC a base di cisplatino che la terapia del checkpoint immunitario sono opzioni terapeutiche appropriate.^[25]

I tumori claudin low (bassa espressione di claudina) sono inseriti tra i basali, hanno outcome peggiore a prescindere dal trattamento con NAC, in quanto sono caratterizzati da perdita di differenziazione epiteliale e da elevata immuno-infiltrazione.^[24,25]

Il sottotipo neuronale (5%) è caratterizzato da mutazioni di p53 e Rb1;^[25,26] è a prognosi infausta e presenta buona risposta alla NAC con etoposide e cisplatino.

Possiamo concludere quindi che la sottoclassificazione molecolare aiuta ad indentificare i tumori probabilmente responsivi a:

- Terapia a base di platino
- Checkpoint Inhibitors

La chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino è considerata il trattamento standard per il carcinoma della vescica muscolo invasivo (MIBC) prima della cistectomia in quanto determina un down staging patologico con incremento della sopravvivenza a 5 anni del 5-10% rispetto alla sola chirurgia.

Consapevoli che la chemioterapia neoadiuvante ha un'efficacia differente, in termini di sopravvivenza a 5 anni tra pazienti responsivi (90%) e pazienti non responsivi (30%-40%), è indispensabile identificare biomarcatori che consentano la personalizzazione del trattamento, al fine di selezionare pazienti che ne possono trarre massimo beneficio in modo da evitare tossicità inutili nei non responsivi.

Attualmente però questa classificazione non è entrata nella pratica clinica in quanto le coorti di pazienti provenivano da studi differenti, tutti retrospettivi e condotti in epoche diverse, e

quindi il numero di bias era elevato; al fine di aggiungere valore alla stadiazione TNM e quindi personalizzare la terapia sono necessari studi prospettici con coorte di pazienti più numerosa.^[1]

7. Terapia

La terapia del carcinoma della vescica richiede un approccio multidisciplinare: chirurgia, radioterapia e chemioterapia vengono utilizzate tenendo conto di fattori quali grading, sede di malattia e stadio clinico-patologico.^[5]

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

Resezione endoscopica trans-uretrale (TUR-BT)

La resezione endoscopica trans-uretrale della vescica rappresenta il gold standard per la diagnosi, stadiazione e trattamento delle forme non muscolo invasive.

L'intervento, condotto in anestesia loco regionale, prevede la rimozione completa della neoplasia, inclusa la base di impianto e i margini circostanti, ed una biopsia delle aree sospette per la neoplasia. L'obiettivo più importante è quello di asportare la lesione nella sua interezza, includendo sempre la tonaca muscolare sottostante.^[3]

- *Neoplasie di dimensioni > 2 cm*: la porzione esofitica e la base di impianto con i relativi margini peri-lesionali, vanno resecate e raccolte separatamente al fine di migliorare la qualità del referto istologico;
- *Neoplasie di dimensioni < 2 cm*: vengono rimosse “en bloc” ovvero, in un unico campione, includendo la parte esofitica e la tonaca muscolare corrispondente alla base di impianto. Questo approccio garantisce radicalità della resezione e fornisce informazioni istologiche affidabili sull'estensione della malattia, pertanto viene adottato ogni qual volta le caratteristiche e la sede della neoplasia lo consentano.

Dopo TURBT più del 40% dei pazienti si presenta con secondo tumore entro 12 mesi e a 5 anni il 40% dei casi di tumore con stadio T1 progredisce verso uno stadio invasivo.^[4]

Re-TURBT

La probabilità di malattia residua istologicamente documentata dopo TURBT per neoplasie in stadio Ta e T1 è pari al 33%-53%; è indicata pertanto una seconda resezione endoscopica trans-uretrale (o Re-TURBT), da effettuarsi preferibilmente tra la 2° e 6° settimana dalla precedente al fine di eradicare in maniera completa la neoplasia, effettuare una corretta stadiazione e consentire una ottimizzazione del programma terapeutico e del follow up in quanto, la persistenza di malattia residua, può compromettere l'efficacia del trattamento locale e impatta sulla progressione della neoplasia nel medio e lungo termine.

La Re-TURBT viene presa in considerazione in caso di:

- Carcinomi uroteliali con prima resezione macroscopicamente non completa per dimensioni, numero o sede;
- Assenza di tonaca muscolare nel campione (fatta eccezione per TaG1 e CIS);
- Neoplasie in stadio Ta o T1 e/o G3;^[1]

In ogni caso i due terzi dei pazienti operati svilupperanno una recidiva locale entro 5 anni.^[2]

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

Considerato il fatto che le neoplasie di basso grado hanno un limitato tasso di progressione, è stata giustificata l'introduzione nella pratica clinica di terapie personalizzate, alternative alla TURBT.

Oggi questi approcci sono supportati da evidenze cliniche di basso livello ma hanno un elevato consenso da parte degli esperti.

Vigile osservazione

Per vigile osservazione si intende una sorveglianza attuata rigorosamente con citologia urinaria e cistoscopia ogni 3-6 mesi ed è proponibile in pazienti che presentano le seguenti caratteristiche: neoplasia a basso grado, recidiva di dimensioni < 1 cm, di aspetto papillifero, a piccola base di impianto e citologia negativa.

È un approccio di particolare importanza nei pazienti anziani con pluri-comorbidità (esempio in terapia anticoagulante) e fragili (con elevato rischio chirurgico); qualora in questi pazienti dovesse comparire ematuria, positività citologica, neoplasia plurifocale e di dimensioni > 1 cm di diametro è indicata la resezione endoscopica.

Chemioterapia endovesicale ablativa con schema di somministrazione intensivo

La chemioterapia endovesicale con schema di somministrazione intensivo prevede una instillazione ogni 72 ore per 2 settimane di chemioterapico.

I pazienti candidabili a questo trattamento sono quelli con neoplasie di dimensioni < 1 cm di aspetto papillifero, con recidive e citologia urinaria negativa.

Questa procedura viene supportata dall'evidenza di un elevato potere ablativo, un elevato tasso di risposta completa fino al 70% e limitata tossicità aggiuntiva.

Elettrofulgorazione ambulatoriale

È un trattamento di elettrocauterizzazione o fotocoagulazione laser praticato in regime ambulatoriale o di day-surgery, efficace nell'ablazione di neoplasie di dimensioni < 1 cm con citologia urinaria negativa. Nonostante la scarsa documentazione sull'outcome oncologico, questa procedura è molto utilizzata nella pratica clinica in quanto supportata dalla comunità urologica.^[1]

Terapie Endovesicali Adiuvanti

Il trattamento endovesicale adiuvante può essere distinto in due forme:^[4]

- Chemioterapia endocavitaria che consiste nell'instillazione di un chemioterapico intravesicale come mitomicina C (MMC), epirubicina, doxorubicina, gemcitabina;
- Immunoterapia endocavitaria con instillazione endovesicale del Bacillo di Calmette e Guérin (BCG);

Il trattamento endovesicale adiuvante ha i seguenti scopi:

- completare l'eradicazione della neoplasia dopo TUR
- ridurre il tasso delle recidive
- allungare l'intervallo libero tra TUR e recidiva
- prevenire la progressione per stadio e grado della malattia ^[1]

La scelta della terapia adiuvante più adeguata, dopo resezione endoscopica, deve essere correlata, secondo le linee guida, alla più recente classificazione delle categorie di rischio (*Tabella 2.7.*)

L'European Association of Urology 2017 distingue le seguenti categorie di rischio:

- Neoplasie a basso rischio: lesione unica, primaria, Ta, G1, diametro < 3 cm, no CIS; in questi pazienti, sottoposti a TUR per neoplasie infiltranti di basso grado (G1), basso rischio di recidiva e di progressione: è indicata una singola instillazione di chemioterapico endovesicale entro le prime 24 ore.

Una meta analisi di Sylvester et al.^[47] dimostra infatti una riduzione del rischio di recidiva del 35% a 5 anni se questi pazienti con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva vengono trattati con istillazione precoce post-TUR rispetto alla sola resezione endoscopica; inoltre viene evidenziato come il beneficio sia maggiore quanto più precoce è l'instillazione dopo TUR (2 ore);

- Neoplasie di rischio intermedio: Ta-T1, G1, G2/basso grado, recidive, multifocali, diametro > 3 cm, no CIS ovvero neoplasia non muscolo-invasiva di basso grado, ad alto rischio di recidiva e ridotto rischio di progressione: si può considerare in prima

istanza un trattamento chemioterapico endovesicale adiuvante (instillazione precoce) seguito da ulteriori instillazioni endovesicali di chemioterapico per 6-12 mesi o BCG full dose per 12 mesi. Come dimostrato nello studio prospettico randomizzato di Elsayy et al.,^[48] in questi pazienti, l'effettuazione di una singola instillazione endovesicale precoce di chemioterapico, come l'epirubicina, rappresenta un trattamento subottimale in quanto non riduce il tasso di recidiva e/o di progressione di malattia; risulta invece vantaggioso il trattamento chemioterapico adiuvante dilazionato in 8 settimane poichè aumenta l'intervallo libero da recidiva (86% vs 66%), senza tossicità addizionale clinicamente significativa.^[49]

Tuttavia, una recente metanalisi ^[27,28] ha dimostrato come il trattamento adiuvante con BCG in mantenimento di 12 mesi sia più efficace rispetto alla chemioterapia nel ridurre la probabilità di recidiva e la progressione di malattia, a scapito però di un aumento degli effetti collaterali (disuria, febbre, malessere, nausea).

Alla luce di quanto affermato precedentemente, nel sottogruppo a rischio basso-intermedio di progressione, secondo EORT, viene indicato in prima istanza il trattamento chemioterapico adiuvante e in caso di recidiva o rischio intermedio-alto di progressione, mantenimento con BCG.

- Neoplasie vescicali ad alto grado: Ta/T1, G3/alto grado, T1, multipli e/o ricorrenti, >3 cm, CIS, ovvero neoplasie con alto tasso di recidive (>50%) ma limitato tasso di progressione a malattia muscolo invasiva: viene consigliata l'instillazione endovesicale di BCG full dose per almeno 12 mesi in quanto, in diversi studi,^[50] questo trattamento, si è dimostrato superiore rispetto alla chemioterapia con MMC in termini di riduzione del rischio di progressione a forma muscolo-invasiva, del rischio di recidiva, di riduzione delle metastasi a distanza e allungamento della sopravvivenza globale e cancro specifica.^[51]

- Neoplasie vescicali a rischio molto alto: T1, G3/alto grado associato a CIS, multipli e/o ricorrenti T1, G3 esteso all'uretra prostatica, istotipi misti, invasione linfovascolare, ovvero neoplasie con alto tasso di recidive e elevato tasso di progressione: in questa categoria è fortemente consigliata, come opzione terapeutica, la cistectomia radicale seguita dal re-trattamento con BCG full dose in mantenimento. Studi retrospettivi mettono in luce come una cistectomia precoce sia di maggiore efficacia rispetto alla cistectomia dilazionata (ritardata) a spese però di una riduzione della qualità di vita.^[52]

Categoria di rischio	Definizione	Approccio terapeutico
Neoplasie a basso rischio	Primo riscontro, solitario, Ta, G1/basso grado, < 3 cm, no CIS	Instillazione endovesicale precoce di chemioterapico. Le linee guida EAU raccomandano entro 24 ore dalla TURBT, preferibilmente entro 6 ore
Neoplasie a rischio intermedio	Ta/T1, G1, G2/basso grado, plurifocali, recidivi o > 3 cm, no CIS	-Instillazione endovesicale precoce di chemioterapico seguita da ulteriori instillazioni endovesicali di: -chemioterapico per 6-12 mesi -BCG full-dose per 12 mesi
Neoplasie ad alto rischio	-Ta/T1, G3/alto grado -T1, multipli e/o ricorrenti, > 3 cm -CIS	-Instillazioni endovesicali di BCG full-dose per almeno 12 mesi -Cistectomia radicale

Neoplasie a rischio molto alto	-T1, G3/alto grado associato a CIS, multipli e/o ricorrenti T1, G3/alto grado esteso all'uretra prostatica, istotipi misti, invasione linfovaskolare -T1, G3/alto grado, CIS refrattario a BCG	-Cistectomia radicale -Retrattamento con BCG full dose in mantenimento -Terapie device-assisted
--------------------------------	---	---

Tabella 2.7: Approccio terapeutico sulla base della categoria di rischio clinico ¹

In conclusione, nei pazienti a rischio intermedio ovvero coloro che hanno rischio globale di recidiva del 50% e di progressione a malattia muscolo invasiva del 5%-8% bisogna tenere conto, nella scelta tra BCG e chemioterapico, sia della maggiore tossicità che della potenziale maggiore efficacia che ne deriva; visto il limitato rischio di progressione in questi pazienti si preferisce usare in prima istanza la chemioterapia endovesicale con mantenimento per 6-12 mesi.^[1]

Vengono considerati fallimento terapeutico i casi in cui, a seguito del trattamento con BCG, sia riscontrata:

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

Le neoplasie refrattarie hanno un rischio del 30%-80% di progressione a malattia invasiva, pertanto in questi casi è indicata la cistectomia come opzione elettiva.^[1]

Nei pazienti con neoplasia persistente a 3 mesi, un ciclo addizionale di BCG consente di ottenere una risposta completa addizionale in oltre il 50% dei casi.

Recenti studi hanno documentato possibili vantaggi di un trattamento di termochimioterapia in radiofrequenza (*RITE*) in tutti quei casi di neoplasia a rischio intermedio/alto dopo fallimento con BCG, in assenza di coinvolgimento dell'uretra prostatica; questo trattamento riporta tassi di risposte complete e conservazione della vescica a due anni > 70 % ma maggiore tossicità locale.

Trattamento della Malattia Muscolo Infiltrante (T2-T4)

Chirurgia dell'Alta Via Escretrice

Chirurgica Conservativa

Nei tumori dell'alta via escretrice a basso rischio e suscettibili di resezione/ablazione completa, indipendentemente dallo stato funzionale del rene controlaterale, viene effettuata una chirurgia conservativa ovvero l'ureterosopia con ablazione endoscopica.

Necessita per la sua esecuzione di:

- disponibilità di generatore laser e pinze per biopsia
- consenso informato del paziente vista la necessità di una stretta sorveglianza
- ottenimento di una resezione completa del tumore.^[1]

In base alla sede della neoplasia le procedure sono differenti:

- *Neoplasia localizzata nelle cavità renali*: è indicata la procedura percutanea in quanto tali lesioni non sono efficacemente raggiungibili con l'ureteroscopia flessibile;
- *Neoplasia localizzata nell'uretere distale*: è indicata una resezione uretrale con uretero-neo-cistostomia, in quanto questi tumori non sono rimuovibili endoscopicamente in maniera radicale.

La resezione uretrale segmentaria con ampi margini consente un'adeguata stadiazione patologica e può essere contestualmente eseguita una linfadenectomia regionale; la resezione uretrale segmentaria iliaca o lombare è associata ad un più alto tasso di fallimento

rispetto a quella distale. Non c'è indicazione a eseguire la pielectomia o nefrectomia parziale in presenza di carcinoma uroteliale della via escrettrice superiore. Dopo trattamento conservativo è possibile effettuare instillazione anterograda con BCG o MMC (mitomicina C) nel tratto urinario superiore tramite nefrostomia percutanea o anche instillazione retrograda mediante stent ureterale o stent doppio J, ma vista la difficoltà di esecuzione e la presenza di complicanze, questa tecnica viene scarsamente usata in clinica.

Indicazioni alla chirurgia conservativa:

- tumore unifocale e < 1 cm
- neoplasia di basso grado
- non sospetta infiltrazione all'Uro-TC

Chirurgia non Conservativa

L'intervento non conservativo viene preso in considerazione nei tumori ad alto rischio indipendentemente dalla sede del tumore stesso. L'intervento consiste in una nefroureterectomia radicale con contestuale asportazione di pastiglia vescicale ed eventuale linfadenectomia, intervento importante per la stadiazione nonostante non sia ancora chiaro il suo ruolo terapeutico.

Viene eseguita anche la resezione dell'uretere distale e del suo ostio vescicale a causa del significativo rischio di recidiva locoregionale; per semplificare la resezione dell'uretere distale esistono diverse tecniche come lo stripping, la resezione transuretrale dell'uretere intramurale e l'intussuscezione.

Nei tumori di alto grado della via escrettrice può essere valutata l'esecuzione della linfadenectomia: ad oggi, seppur sia nota la correlazione tra numero di linfonodi asportati e sopravvivenza, non esiste un protocollo standard con un numero minimo di linfonodi da asportare.

Attualmente, lo schema proposto per la linfadenectomia è il seguente:

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

Considerando che il tasso di recidiva vescicale entro un anno dalla nefroureterectomia è del 22-47%, è necessario, immediatamente dopo la chirurgia, procedere con una singola instillazione endovesicale di chemioterapico al fine di ridurre notevolmente il rischio di recidiva vescicale.^[1]

Cistectomia radicale

La cistectomia radicale rappresenta il trattamento standard nei pazienti con neoplasia vescicale muscolo-invasiva (T2-T4) clinicamente localizzata; prevede l'asportazione del tessuto adiposo periviscerale, dei linfonodi regionali, della prostata e delle vescichette seminali nell'uomo, dell'utero e degli annessi nella donna.^[5]

Del totale dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale, il 57% ha una malattia infiltrante la muscolatura già al momento della diagnosi, mentre il restante 43% sviluppa questa condizione in un momento successivo, nonostante i trattamenti effettuati.^[1]

La sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni dalla cistectomia è relativamente bassa, oscilla infatti tra il 72% e il 25% ed è strettamente dipendente dallo stadio patologico:

- entità di infiltrazione della parete vescicale
- presenza di estensione extra-vescicale
- presenza o meno di metastasi linfonodali locoregionali

Circa il 50% dei pazienti con stadio pT2-pT4a sviluppa metastasi entro due anni dalla cistectomia: questo vuol dire che già al momento dell'intervento potrebbero essere presenti micrometastasi.^[24]

Linfadenectomia pelvica

Come nei tumori dell'alta via escrettrice, anche per i tumori vescicali è da tenere in considerazione una possibile associazione tra numero di linfonodi asportati e sopravvivenza,^[1] sebbene sia difficile definire un numero minimo di linfonodi da asportare. Attualmente possono essere eseguiti due schemi di dissezione linfonodale: la linfadenectomia super-extended (eseguita fino all'origine dell'arteria mesenterica inferiore) e la linfadenectomia standard (fino alla biforcazione iliaca).

Un recente studio randomizzato (studio LEA-AUOAB 25/02), confrontando i due precedenti schemi, ha documentato un possibile ma non significativo beneficio, in termini di RFS (*Recurrence-Free Survival*) e della OS (*Overall Survival*) tra linfadenectomia standard e super-extended, pertanto non è possibile raccomandare quest'ultimo schema.^[1,53]

Derivazioni Urinarie

Con il termine di derivazioni urinarie si intendono una serie di interventi che, conseguentemente all'esclusione del reservoir vescicale in seguito a cistectomia, permettono il drenaggio dell'urina all'esterno, o direttamente o mediante l'interposizione di un segmento intestinale. Esistono varie possibilità di derivazione urinaria:^[4]

- Ureterocutaneostomia (*UCS*): rappresenta la forma tecnicamente più semplice di derivazione urinaria a scapito di una ridotta qualità di vita e aumento del rischio infettivo; i due ureteri vengono abboccati direttamente alla cute dell'addome e l'urina viene raccolta in sacchetti. L'aumentato rischio infettivo è correlato al transito di urina ad alta pressione e al ridotto calibro degli ureteri che rende necessario il posizionamento di tutori al fine di impedirne la chiusura e la conseguente idronefrosi del rene, comportando così un aumento del rischio infettivo;

- Ileal conduit: l'ileocutaneostomia è una derivazione urinaria eterotopica incontinente in quanto il tratto di intestino isolato e abboccato alla cute per formare la stomia rappresenta solo un condotto e non funge da serbatoio di urina. Il segmento intestinale più utilizzato, sul quale vengono abboccati i due ureteri, è l'ileo, sezionato a circa 20 cm dalla valvola ileo-cecale che viene reciso per formare un cilindro: un capo viene chiuso e l'altro viene abboccato alla cute per formare la stomia;
- Neovesica ortotopica: derivazione urinaria continente in quanto l'ansa ileale funge da vero e proprio serbatoio urinario che consente la minzione attraverso l'uretra. Gli ureteri vengono infatti abboccati a un'ansa ileale esclusa dal transito intestinale e anastomizzata all'uretra, consentendo così la fisiologica minzione senza che il soggetto abbia stomie. I criteri di selezione dei pazienti sono:
 - preferenza del/della paziente che deve essere informato/a della possibile incontinenza o della eventuale necessità degli autocateterismi per drenare l'urina proveniente dalla nuova vescica per alcune settimane dopo l'intervento chirurgico;
 - età < 80 anni.

Trattamenti Peri-Operatori

Chemioterapia NeoAdiuvante (NAC)

La chemioterapia neoadiuvante è una terapia farmacologica effettuata come primo atto di una serie di interventi terapeutici che comprendono la chirurgia e la radioterapia.^[5]

Il razionale di eseguire una chemioterapia neoadiuvante, in pazienti con malattia muscolo infiltrante cT2-T4, nasce dal fatto che, nonostante la cistectomia radicale, in circa la metà dei pazienti con $\geq$ pT2, si osserva la comparsa di metastasi a distanza entro 2 anni dall'intervento con una sopravvivenza a 5 anni che non supera il 50% dei casi.

Lo scopo della chemioterapia neoadiuvante quindi è quello di:^[24]

- ridurre lo stadio del tumore primitivo in pazienti con carcinoma vescicale clinicamente organo confinato o localmente avanzato cT2-T4a;
- eradicare precocemente le micrometastasi;
- la chemioterapia neoadiuvante potrebbe essere meglio tollerata rispetto a quella adiuvante in pazienti che hanno subito cistectomia radicale; questo è legato alla morbidità importante che segue questo intervento che potrebbe poi impedire, a un buon numero di pazienti, di effettuare il trattamento adiuvante.

I regimi chemioterapici utilizzati in ambito neoadiuvante sono: cisplatino e gemcitabina (GC), oppure metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino (*M-VAC*).

Lo schema GC somministrato in 3-4 cicli è diventato il più frequente trattamento neoadiuvante per la migliore tolleranza anche se non ci sono attualmente studi randomizzati che mettano a confronto questi due regimi terapeutici nel setting neoadiuvante.^[29]

Una recente metanalisi^[30] ha confrontato in maniera indiretta le due combinazioni analizzando 15 trials clinici randomizzati e 13 studi retrospettivi e ha confermato un maggior beneficio, in termini di sopravvivenza, dello schema polichemioterapico rispetto al solo trattamento con cisplatino in monoterapia e in modo particolare emerge beneficio maggiore nei pazienti trattati con lo schema MVAC rispetto al regime GC.

Lo studio randomizzato (SWOG 8710 del 2003) dimostra come il trattamento neoadiuvante, seguito da cistectomia radicale, sia più efficace, in termini di sopravvivenza, rispetto al solo trattamento locoregionale (cistectomia o radioterapia); in questo studio condotto su un campione di 317 pazienti vengono infatti messi a confronto la terapia neoadiuvante con 3 cicli di M-VAC seguita da cistectomia radicale, e trattamento con sola cistectomia dimostrando come nel primo gruppo si osserva un aumento della mediana di sopravvivenza (77 mesi vs 46 mesi) e un aumento della percentuale di pazienti vivi a 5 anni (57% vs 43%),

mentre la sola cistectomia comporta un aumento del 33% del rischio di morte.^[31]

Alla luce delle evidenze sopra riportate, le linee guida raccomandano quindi l'esecuzione della chemioterapia neoadiuvante prima della cistectomia radicale;^[24] attualmente il dibattito riguarda le giuste tempistiche rispettivamente per la prima e per la seconda.

Tuttavia, nonostante l'evidente miglioramento di sopravvivenza con i regimi polichemioterapici a base di cisplatino, attualmente non viene molto praticata a causa della tossicità correlata, del fatto che vada a ritardare l'intervento chirurgico nei pazienti non responder alla chemioterapia e alla sua incapacità di predire la possibilità di risposta; come affermato precedentemente infatti, attualmente ancora non ci sono metodi affidabili predittivi di risposta a chemioterapia e quindi in grado di evitare tossicità inutili in pazienti non responder che inevitabilmente andranno incontro a scadimento delle condizioni generali compromettendo così la possibilità di sottoporsi a trattamenti alternativi.

La ricerca sta cercando di individuare biomarcatori predittivi di risposta per identificare pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente della NAC a base di cisplatino, prima di iniziare il trattamento sistemico ma, nonostante gli sforzi enormi, l'assenza di validazione dei dati attuali, non supporta un uso routinario di questi nella selezione dei pazienti da avviare alla chemioterapia neoadiuvante rispetto alla sola cistectomia o altri approcci terapeutici. ^[1,24]

Un recente studio retrospettivo ha evidenziato una possibile associazione tra sottotipo molecolare uroteliale e risposta alla chemioterapia, documentando possibili vantaggi della NAC in termini di OS nei pazienti con sottotipo basale rispetto ai tumori a bassa espressione di claudina e ai tumori luminali con infiltrato immunitario nei quali è necessario un approccio alternativo.^[1]

Ad oggi sono in corso due studi di fase II per valutare l'efficacia di trattamenti neoadiuvanti con Immuno Checkpoint Inhibitors (CPIs) sia in monoterapia che in associazione alla chemioterapia:^[1]

- il primo studio è denominato ABACUS, trial di fase II a singolo braccio in cui, prima della chirurgia, vengono somministrati due cicli di Atezolizumab; questo studio è stato condotto su 69 pazienti e 62 hanno eseguito un intervento di cistectomia radicale dopo neoadiuvante, con un tasso di risposta completa pari al 29% (18/62 pazienti); nel 12% dei casi sono stati riscontrati però effetti collaterali severi e un trattamento potrebbe aver condotto a exitus;
- il secondo studio clinico è denominato PURE ed è stato condotto in Italia: sono stati arruolati 50 pazienti a cui sono stati somministrati tre cicli di Pembrolizumab successivamente alla TURV e prima della cistectomia.

I criteri di inclusione principali nello studio erano: istotipo uroteliale predominante, stadio clinico pari a cT3bN0, evidenza di malattia residua dopo TURBT e buone condizioni del paziente (ECOG PS 0-1).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a cistectomia radicale, nel 42% è stata ottenuta risposta pT0, tre pazienti hanno presentato tossicità di grado 3 e, tra questi, solo un paziente ha sospeso il trattamento;

Per quanto riguarda le combinazioni di CPIs e chemioterapia neoadiuvante, ad oggi non ci sono molti dati disponibili ma, i risultati preliminari di uno studio di combinazione tra Pembrolizumab e GC, ha dimostrato sicurezza e una percentuale di non muscle-invasive rate (PAIR) del 60% dei casi.^[29]

Chemioterapia Adiuvante

Per terapia medica adiuvante si intende una modalità terapeutica sistemica proposta dopo un intervento chirurgico radicale (R0) per malattia infiltrante, applicata con lo scopo di:

- aumentare la sopravvivenza e quindi ridurre il rischio di recidive;
- aumentare la sopravvivenza libera da malattia, ovvero posticipare l'eventuale recidiva;

Il trattamento adiuvante è quindi indicato in pazienti senza evidenza di malattia ma ad elevato rischio di recidiva, soprattutto in pazienti di stadio $\geq$ pT2 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+); è rivolta contro un ipotetico residuo neoplastico micrometastatico.

In questi pazienti, soprattutto quelli con malattia muscolo infiltrante e/o con interessamento linfonodale, può essere presa in considerazione una polichemioterapia adiuvante a base di cisplatino solo se non precedentemente trattati con tale farmaco nel setting neoadiuvante.

Per quanto riguarda l'efficacia della chemioterapia adiuvante, nonostante alcuni studi dimostrino il beneficio del trattamento in termini di PFS e OS, i limiti qualitativi di questi non consentono di esprimere un elevato grado di raccomandazione; inoltre l'elevata probabilità di complicanze post-chirurgiche può renderne problematica la somministrazione vista la tossicità eccessiva; anche l'estensione della linfadenectomia costituisce un fattore confondente nell'analisi dell'efficacia di trattamenti adiuvanti.^[1]

La metanalisi di Leow JJ et al, pubblicato nel 2014 che comprende 9 studi randomizzati per un totale di 945 pazienti, ha dimostrato che la chemioterapia adiuvante a base di cisplatino ha determinato una riduzione della mortalità del 23% e riduzione del rischio di ripresa di malattia del 34%; molti sono però i limiti di tale metanalisi: inclusione di pazienti con stadio T1 o T2, chiusura anticipata degli studi per ridotto arruolamento, utilizzo di schemi chemioterapici diversi.^[54]

Lo studio Kyung K D et al del 2019, è una metanalisi volta a valutare l'efficacia della chemioterapia adiuvante a base di platino, in termini di PFS e OS, in pazienti con neoplasia vescicale localmente avanzata, precedentemente sottoposti a chirurgia. Dallo studio emerge, dopo il trattamento adiuvante, una riduzione del rischio di

progressione del 52% e del rischio di morte del 48% con aumento della PFS e OS del 17% e del 10% rispettivamente.^[55]

Lo studio EORTC 1/2003 rappresenta il più grande studio randomizzato europeo di fase III che ha confrontato il trattamento adiuvante col trattamento locale (cistectomia o radioterapia) non mostrando un miglioramento in termini di OS ma solo una migliore sopravvivenza libera da malattia. È emerso infatti che dopo un follow up con mediana di 7 anni, il 47% dei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante era deceduto rispetto al 57% dei pazienti del gruppo trattato con solo terapia locale; la terapia adiuvante, a differenza del trattamento locale, ha determinato invece un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 47,6% vs 31,8%.^[29]

La ridotta numerosità riduce però la forza dello studio e pertanto non possiamo valutare in maniera assoluta il beneficio della chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma uroteliale.

In conclusione né metanalisi né studi randomizzati hanno fornito dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo della chemioterapia adiuvante nella pratica clinica; tuttavia il trattamento adiuvante potrebbe essere indicato nei pazienti ad alto rischio (pT3, pT4, pN+) sottoposti a cistectomia e candidabili a chemioterapia contenente cisplatino, che non abbiano ricevuto il trattamento neoadiuvante. ^[1,29]

Recenti studi di fase III stanno valutando l'efficacia degli Immuno Checkpoint Inhibitors come Nivolumab, Atezolizumab, Pembrolizumab nel setting adiuvante ma attualmente i risultati non sono disponibili. ^[1,29]

Radioterapia post-operatoria

Dati solidi sull'utilizzo della radioterapia in regime adiuvante ancora non sono presenti. Attualmente sono in corso studi per verificare il ruolo della moderna radioterapia, in termini di sopravvivenza globale, nei pazienti con malattia localmente avanzata. È noto infatti che

il 33% dei pazienti in stadio $\geq$ pT3 sviluppa, dopo cistectomia radicale, una recidiva pelvica isolata o associata a metastasi a distanza e il tasso di recidiva locale sale al 68% nei pazienti con margini positivi.^[3]

Uno studio recente ha confrontato così la RT post-operatoria con la radiochemioterapia e la sola chemioterapia post-operatoria dimostrando un significativo miglioramento del controllo locale nel braccio che includeva la RT con aumento di sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni dell'87%, 96%, 69% rispettivamente nel braccio della radioterapia, radiochemioterapia e chemioterapia esclusiva.

La RT post-operatoria espone però una quantità significativa del piccolo intestino all'irradiazione con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali anche importanti soprattutto quando il volume da trattare include la vescica o i linfonodi presacrali.^[1]

In conclusione la RT post-operatoria in associazione alla chemioterapia dopo cistectomia radicale va valutata solo in pazienti selezionati ad alto rischio di ricaduta (pT3, pT4, margini positivi e linfonodi positivi).

Trattamento Trimodale di Bladder-Sparing

Si tratta di una strategia di preservazione d'organo e della sua funzione che si basa sull'associazione di TUR-BT massimale, radioterapia (RT) e chemioterapia (CHT) in maniera tale da evitare la chirurgia radicale, che viene così riservata ai soli casi di carcinoma infiltrante non responsivo a tale approccio.

Questo schema terapeutico si è dimostrato efficace nei pazienti che non possono ricevere l'intervento di cistectomia a causa di malattia non resecabile, casi unfit per comorbidità alla chirurgia o rifiuto dell'intervento stesso.

Tuttavia il trattamento trimodale di Bladder-Sparing è indicato solo in pazienti che soddisfano i seguenti requisiti:

- Condizioni generali e d'organo che rendano fattibile un trattamento trimodale;
- Possibilità di essere sottoposti ad eventuale chirurgia salvataggio e quindi questo implica la resecabilità della malattia e l'operabilità del paziente;
- Neoplasia uroteliale vescicale singola di dimensioni ≤ 5 cm o al massimo 3 neoplasie con diametro complessivo ≤ 5 ;
- Stadío cT2-T3a e quindi malattia organo confinata;
- Istologia papillare;
- Assenza di CIS o CIS limitato;
- Assenza di idronefrosi;
- Buona funzione vescicale;
- Possibilità di eseguire un adeguato follow up endoscopico (controllo cistoscopico con re-biopsie sistematiche al termine del trattamento trimodale, in modo da instaurare un eventuale trattamento di salvataggio in tempi adeguati);

Si stima che solo il 10-15 % dei pazienti che si presentano con neoplasia vescicale infiltrante sia eleggibile al protocollo di preservazione d'organo.^[1]

Studi riportano come il trattamento trimodale comporta una probabilità di risposta completa (RC) del 65-85% superiore a ciascuna modalità presa singolarmente.

Aspetti controversi del trattamento trimodale

La terapia trimodale prevede due approcci distinti, entrambi realizzati dopo una prima fase di resezione endoscopica massimale:

- Split Course (schema americano): è una strategia che tende a massimizzare il controllo del tumore. I candidati a questo trattamento sono i pazienti che dopo radio-chemioterapia di induzione fino a 40 Gy, raggiungono una risposta patologica completa, valutata con re-TURV; in caso di non responsività o di recidiva locale infiltrante, è prevista una cistectomia di salvataggio precoce.

- Trattamento continuo (schema europeo): prevede la somministrazione di radio-chemioterapia integralmente fino alla dose di 60-66 Gy e la cistectomia di salvataggio viene riservata ai pazienti non-responders con malattia organo confinata. Questo approccio dà priorità alla conservazione d'organo potendo contare su tassi di risposta superiori grazie all'impiego di dosi di radiazione più elevate e di un tempo più lungo per determinare una risposta completa.

Ad oggi non ci sono studi randomizzati che abbiano confrontato le due diverse strategie.

Una recente meta-analisi ^[56] ha dimostrato come il secondo schema di trattamento determina un miglior controllo locale della malattia e minor ricorso a cistectomia di salvataggio con conseguente conservazione d'organo, ma non è dimostrata una differenza significativa, tra i due trattamenti, nella sopravvivenza a 5 anni.^[3]

Il farmaco più frequentemente usato in concomitanza alla radioterapia è il cisplatino, ma anche il MMC-5FU e la gemcitabina potrebbero avere ruolo in associazione alla radioterapia.

Dopo questa la terapia trimodale è stato osservato che:

- circa l'80% dei pazienti ha una risposta patologica completa al termine del trattamento (di gran lunga superiore a ciascuna modalità presa singolarmente); il 20-30% dei pazienti con risposta completa sviluppa poi una recidiva vescicale:^[56] il 50% dei tumori recidivati sono superficiali e possono essere trattati con chirurgia conservativa (in associazione o meno al trattamento endovescicale), senza significative differenze in termini di sopravvivenza cancro-specifica rispetto ai pazienti senza recidiva locale.^[57,58]
- Il 10%-30% dei pazienti presenta residuo tumorale alla TURV di ristadiatione
- La percentuale di ricorso alla cistectomia radicale di salvataggio è pari al 25% nello schema europeo e al 35% per lo schema americano.^[59,60]

- A 5 anni il 45-50% dei pazienti è vivo senza differenze significative tra cistectomia immediata per persistenza di malattia e cistectomia di salvataggio.^[3]

È importante sottolineare come la cistectomia di salvataggio possa essere eseguita senza ulteriori rischi di complicanze rispetto all'intervento primario di cistectomia e la radioterapia non sembra precludere la possibilità di una diversione urinaria continente al momento dell'intervento.^[61]

Oggi a causa della mancanza di studi mirati, alcuni dettagli della strategia di preservazione d'organo rimangono non chiari.

Questi includono:

- Valutazione della risposta dopo una dose iniziale di chemio-radioterapia (test);
- Dose totale di radioterapia, frazionamento (una seduta al giorno vs sedute multiple), irradiazione della sola vescica, di una sua parte o anche dei linfonodi regionali;
- Chemioterapia: scelta del timing e dei farmaci;

Bisogna sempre considerare che, affinché la terapia trimodale risulti efficace, è indispensabile un'integrazione multidisciplinare fra:

- Urologo (selezione del paziente, TURB massimale, follow up vigile ed eventuale chirurgia di salvataggio),
- Radio-Oncologo (selezione del paziente e trattamento radiante),
- Oncologo Medico (selezione del paziente, trattamento medico)

Alla luce di questi momenti critici (selezione del paziente, TURB massimale, chemio-radioterapia, valutazione della risposta ed eventuale trattamento di salvataggio) è preferibile eseguire questo approccio in Istituzioni con Team Multidisciplinari, adeguato numero di pazienti e appropriata esperienza.^[1]

Altri trattamenti

Nei pazienti che per vari motivi non possono essere sottoposti a cistectomia, possono essere utilizzate opzioni terapeutiche alternative, con finalità potenzialmente eradicanti.

Resezione Endoscopica Trans-Uretrale (TUR)

Pazienti con diagnosi di neoplasia vescicale muscolo-invasiva, trattati inizialmente in maniera conservativa a causa di gravi comorbidità, e che recidivano come pTa o pT1 alla seconda resezione vescicale, possono essere candidati a eseguire resezioni vescicali periodiche.

Queste resezioni possono essere considerate efficaci solo quando la malattia muscolo-invasiva è limitata agli strati superficiali della tonaca muscolare e le biopsie multiple eseguite con resettore sulla restante mucosa siano negative.

Radioterapia esclusiva (RT) o associata a Chemioterapia (CT)

Ai pazienti non candidabili alla chirurgia ma fit per la chemioterapia è possibile proporre un trattamento chemio-radioterapico anche se, nonostante il trattamento, il 30%-40% dei soggetti presenta persistenza di malattia locale o recidiva.^[1]

In uno studio di fase III,^[66] in pazienti affetti da carcinoma vescicale di stadio cT2-T4a, è stata confrontata l'efficacia, in termini di riduzione del rischio di recidiva locoregionale, tra trattamento con RT esclusiva o RT associata a CT concomitante (5FU e MMC): dopo un follow up mediano di 69.9 mesi è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva nei pazienti trattati con lo schema combinato ma nessun vantaggio in termini di OS.

Radioterapia palliativa e citoriduttiva

La radioterapia a scopo palliativo riveste un ruolo importante nella gestione del paziente affetto da neoplasia vescicale avanzata non candidabile al trattamento curativo trimodale o

chirurgico; l'obiettivo di tale trattamento è ottenere un miglior controllo dei sintomi e migliorare la qualità di vita, cercando di ridurre il più possibile la tossicità correlata alla Radioterapia. I sintomi che possono peggiorare notevolmente la qualità di vita di questi pazienti sono l'ematuria e il dolore pelvico.^[3]

Terapia della Malattia Uroteliale Metastatica

Il carcinoma vescicale diffonde per via ematica e linfatica: i siti più comuni di localizzazione metastatica sono rappresentati dalle stazioni linfonodali ^[4] mentre le metastasi per via ematica possono interessare tutti gli organi a distanza ma prevalentemente polmone (24%), fegato (21%), ossa (6%).^[5]

La prognosi è strettamente correlata alla sede metastatica: in caso di interessamento linfonodale metastatico la prognosi è migliore, sopravvivenza più lunga e migliore risposta al trattamento, nei pazienti con metastasi epatiche e scheletriche la sopravvivenza a 5 anni è notevolmente ridotta (20,9% vs 6,8% rispettivamente).^[1]

Chemioterapia dell'Alta Via Escretrice

Le neoplasie uroteliali dell'alta via escretrice, a causa della loro bassa incidenza (5%) vengono trattate in maniera analoga alle neoplasie vescicali, pur avendo caratteristiche biopatologiche differenti.

Gli *UTUC (Upper Tract Urothelial Carcinomas)* hanno outcome peggiore rispetto alle forme vescicali (*UCB, Urothelial Carcinomas of Bladder*) in quanto:

- Presentano più frequentemente uno stadio localmente avanzato alla diagnosi (60%),
- sono di solito associati a un grado di malattia elevato,
- le metastasi epatiche sono presenti nel 22,4% dei casi,
- il 22-47% dei pazienti con UTUC recidiva a livello vescicale e il 2-6% nel tratto alto controlaterale.

Le linee guida EAU (*European Association of Urology*) suggeriscono una maggiore efficacia degli schemi chemioterapici a base di cisplatino negli UTUC avanzati, sebbene non ci siano dati sufficienti.^[1]

Trattamento delle Neoplasie Vescicali in fase avanzata

Chemioterapia di Prima linea: pazienti “fit” per Cisplatino

Nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, fit per il cisplatino, considerata la chemiosensibilità di questa neoplasia uroteliale, dovrebbero essere presi in considerazione, in prima istanza, questi due schemi di trattamento:

- *Schema M-VAC* (metotrexate, vinblastina, adriamicina e cisplatino ogni 28 giorni);
- *Schema gemcitabina e cisplatino (GC)*

Questi schemi hanno evidenziato un sostanziale vantaggio rispetto agli stessi schemi contenenti il Carboplatino.

Uno studio di fase III ^[32], confrontando i due schemi M-VAC e GC, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due regimi: emerge infatti un beneficio simile in termini di sopravvivenza mediana (14,8 mesi per lo schema GC, 15,2 mesi per lo schema M-VAC) e tassi di risposte obiettive simili tra i due trattamenti (49,9% e 45,7% rispettivamente per GC e M-VAC).

La differenza più importante tra i due regimi terapeutici è in termini di tollerabilità: lo schema cisplatino-gemcitabina mostra tossicità minore rispetto allo schema M-VAC, quest'ultimo tossico soprattutto in soggetti anziani e/o con importanti comorbidità. I pazienti trattati con M-VAC riferiscono infatti neutropenia di grado 3/4, neutropenia febbrile, sepsi neutropenica, mucosite di grado 3/4 con conseguente difficoltà ad alimentarsi e perdita di peso, ed alopecia. Nei pazienti che hanno ricevuto lo schema GC si è osservato invece: anemia di grado elevato e trombocitopenia.^[32]

Questo schema risulta meglio tollerato con l'aggiunta del fattore di crescita per i globuli bianchi (G-CSF).

Confrontando M-VAC con lo schema HD-MVAC, quindi lo stesso schema ma a dosi intensificate, è emerso un beneficio a favore di quest'ultimo in termini di sopravvivenza a due anni e nel tasso di risposte obiettive; questo schema necessita di supporto con fattori di crescita per i globuli bianchi (PegG-CSF).^[3]

Chemioterapia di Prima Linea: pazienti "unfit" per Cisplatino

Circa un terzo dei pazienti con malattia avanzata o metastatica è considerato unfit, cioè non idoneo a ricevere una chemioterapia a base di cisplatino.^[1]

Il paziente viene definito unfit al cisplatino in base alle seguenti caratteristiche:

- Performance status ECOG ≥ 2
- Clearance della creatinina < 60 mL/min
- Riduzione dell'udito di grado 2 secondo Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE)
- Neuropatia periferica di grado ≥ 2 CTCAE
- Scompenso Cardiaco classe NYHA III

In questi pazienti, in cui non è possibile intraprendere il trattamento con cisplatino, le alternative sono:

- Metotrexate/Carboplatino/Vinblastina (*M-CAVi*);
- Gemcitabina/Carboplatino (*GemCarbo*);

Esistono evidenze che questi regimi con carboplatino siano meno efficaci di quelli con Cisplatino in termini di risposta e di sopravvivenza.

Uno studio randomizzato EORTC di fase II/III ^[33] confrontando i due diversi schemi di trattamento (GemCarbo e M-CAVi) in pazienti unfit per cisplatino, non ha osservato

differenze statisticamente significative in termini di efficacia tra i due gruppi: l'OS mediana infatti era di 9,3 mesi nel braccio GC e 8,1 mesi nel braccio M-CAVi, al contrario però, nel braccio trattato con M-CAVi, è stata osservata maggiore tossicità acuta grave (21,2% vs 9,3% nei pazienti GemCarbo trattati). Le tossicità di grado 3-4 più comuni sono state leucopenia (44,9% vs 46,6%), neutropenia (52,5% vs 63,5%), neutropenia febbrile (4,2% vs 14,4%), trombocitopenia (48,3% vs 19,4%) e infezione (11,8% vs 12,7%), rispettivamente nei bracci GC e M-CAVi.

Alla luce di questi risultati, nei pazienti unfit per cisplatino, lo schema GemCarbo rappresenta la terapia di riferimento.^[33]

Chemioterapia di Seconda Linea

Nei pazienti con progressione di malattia nonostante un trattamento poli-chemioterapico a base di sali di platino (I linea), la vinflunina rappresenta il trattamento di II linea più efficace, oggi approvato in Europa ma non negli USA.

L'efficacia della vinflunina, alcaloide della vinca di III generazione, è stata documentata in uno studio randomizzato di fase III in cui un campione di 370 pazienti con progressione di malattia dopo precedente trattamento con sali di platino, viene randomizzato in due gruppi: uno trattato con tale chemioterapico, l'altro con terapia di supporto. I risultati mostrano maggiore efficacia del farmaco chemioterapico rispetto alla sola terapia di supporto in quanto il tasso di risposta è dell'8,6% e il beneficio clinico in termini di sopravvivenza è di 6,9 mesi vs 4,3 mesi della terapia di supporto.^[34]

Le più frequenti tossicità di grado 3/4 riportate sono state: neutropenia (50% dei pazienti), neutropenia febbrile (6%), anemia (19%), fatigue (19%) e stipsi (16%).^[1,3]

Un follow-up più esteso di questo studio di fase III ha confermato l'effetto terapeutico positivo della vinflunina sulla sopravvivenza, pertanto questo farmaco rappresenta una

valida opzione per il trattamento di seconda linea nei pazienti con carcinoma uroteliale avanzato dopo fallimento dei regimi a base di platino.^[34]

Studi di fase II hanno testato altri potenziali farmaci chemioterapici nel trattamento di seconda linea come: paclitaxel, docetaxel, oxaliplatino, pemetrexed, gemcitabina in monoterapia e la combinazione gemcitabina-paclitaxel, ma i risultati sono stati deludenti. Solo la gemcitabina in monoterapia ha dimostrato risposte superiori ma raramente può essere usato in quanto molti pazienti hanno già ricevuto questo farmaco in prima linea associato al cisplatino.^[1,3]

Gli inibitori del checkpoint immunologico, come vedremo, hanno rivoluzionato il trattamento dei pazienti affetti da neoplasia uroteliale avanzata dalla seconda linea in poi.

Immunoterapia

Il cancro oltre ad essere una malattia genetica è soprattutto una malattia immunologica che insorge in seguito a uno squilibrio tra risposta immunitaria nei confronti di antigeni tumorali non self (*immunosorveglianza*) e cellule neoplastiche che, dopo una fase iniziale di equilibrio, riescono ad eludere e inibire il sistema immunitario attivato contro il tumore mediante meccanismi di escape (*immunotolleranza*).

L'immunoterapia, nuova arma terapeutica, ha lo scopo di bloccare questo meccanismo di escape attraverso:

- *Attivazione del sistema immunitario deficitario*: si riattivano i linfociti T andati in anergia;
- *Blocco dell'inibizione operata dal tumore*: si impedisce al tumore di inibire i linfociti T.

Ormai è noto da tempo che il carcinoma uroteliale è responsivo a strategie immunologiche: la terapia topica con il BCG (Bacillo di Calmette-Guérin) si è dimostrata infatti efficace nel ridurre le recidive ad alto rischio nella malattia non muscolo-infiltrante; pertanto il

carcinoma uroteliale rappresenta un candidato ottimale per sperimentare nuove forme di immunoterapia, come i nuovi Immuno Checkpoint Inhibitors (CPIs) ovvero, anticorpi monoclonali progettati specificatamente per legarsi a molecole chiave coinvolte nei pathway della tumorigenesi, al fine di riattivare il sistema immunitario contro la patologia oncologica. Le molecole chiave o immune checkpoint sono: CTLA-4 e PD-1, presenti sul linfocita e PD-L1 e CD80/86 presente nel tumore:

- Il legame PD-1/PD-L1 manda in anergia il linfocita T (1° pathway)
- Il legame CTLA-4/ CD80-86 manda in apoptosi il linfocita T (2° pathway)

Ancora oggi non sono stati individuati specifici marcatori on-off che permettano di predire la risposta del paziente all'immunoterapia ma potenziali marcatori sono:

- Il Tumor Mutational Burden (TMB) ovvero il carico mutazionale: si è visto che tumori con elevato carico mutazionale, ovvero con una maggiore quantità di antigeni, rispondono meglio alla immunoterapia. All'interno di questa categoria rientrano il melanoma, il NSCLC e il carcinoma uroteliale che non solo presentano alto carico mutazionale ma esprimono anche un livello relativamente elevato di PD-L1.
- Il microambiente: si è visto che tumori caldi (hot tumor) ovvero ricchi di citochine, di infiltrato infiammatorio peri-tumorale, neoangiogenesi, hanno maggiore probabilità di risposta al trattamento immunoterapico.
- Microbiota: rappresenta il più importante reservoir di antigeni che vanno a stimolare il sistema immunitario.

Alla luce di queste evidenze, si stanno studiando nuove strategie terapeutiche per il trattamento della malattia uroteliale metastatica, anche nel setting neoadiuvante e adiuvante. Gli inibitori del checkpoint immunologico hanno rivoluzionato il trattamento dei pazienti affetti da neoplasia uroteliale avanzata.

Dal 2017 ad oggi sono stati approvati dalla FDA (*Food and Drug Administration*), 5 diversi anticorpi monoclonali per il carcinoma uroteliale:

- Anticorpi anti PD-L1: Atezolizumab e Durvalumab, Avelumab
- Anticorpi anti PD-1: Pembrolizumab e Nivolumab;

L'EMA invece ha approvato solo Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab. Ad oggi il Pembrolizumab, vista la sua efficacia, è stato approvato anche dall'AIFA ed è rimborsabile.

(Tabella 2.8)

Farmaco (tipologia)	Approvazione FDA	Approvazione EMA	Studio
Atezolizumab (anti PD-L1)	18 maggio 2016	22 settembre 2017	IMvigor-210 (fase II)
Nivolumab (anti PD-1)	2 febbraio 2017	5 giugno 2017	CHECKMATE-275 (fase II)
Durvalumab (anti PD-L1)	1 maggio 2017	Non approvato	1108 Durvalumab (fase IB)
Avelumab (anti PD-L1)	18 maggio 2017	Non approvato	JAVELIN (fase IB)
Pembrolizumab (anti PD-1)	18 maggio 2017	5 settembre 2017	KEYNOTE-045 (Fase III)

Tabella 2.8: Stato attuale di approvazione dei farmaci CPIs per il trattamento del carcinoma uroteliale metastatico per FDA e EMA

Il Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 legante PD-1 e, ad oggi, è l'unico farmaco appartenente alla classe dei CPIs ad aver mostrato risultati significativi nella terapia del carcinoma uroteliale metastatico.

La sua efficacia è stata valutata in uno studio randomizzato di fase III denominato Keynote-045^[62] in cui il pembrolizumab in monoterapia (200 mg ogni 3 settimane) viene confrontato con chemioterapia standard di II linea (paclitaxel, docetaxel o vinflunina). I pazienti eleggibili a questo trial dovevano aver avuto una progressione dopo un regime a base di platino. Questo anticorpo monoclonale ha dimostrato un aumento della sopravvivenza (10,3 vs 7,4 mesi) con minore percentuale di effetti avversi correlati al trattamento; il dato più significativo è stato soprattutto il numero di pazienti vivi a un anno: 43,9% vs 30,7%.

Sulla base di questi dati il Pembrolizumab è stato approvato nel 2017 (a Maggio dalla FDA a Settembre dall'EMA, e ad oggi è stato approvato anche dall'AIFA ed è rimborsato anche in Italia). Il Pembrolizumab è l'unico farmaco tra quelli menzionati che ha mostrato un aumento in OS rispetto alla chemioterapia standard in uno studio di fase 3.

Per tutti i CPIs inoltre è stata dimostrata minore tossicità rispetto alla chemioterapia e questo è un aspetto di non poco rilievo soprattutto nei pazienti anziani in cui il prezzo della tossicità della chemioterapia può essere molto rilevante.

In conclusione per il trattamento di I linea i farmaci utilizzati restano CG o MVAC o regimi con carboplatino. Per quanto riguarda la II linea i farmaci utilizzati sono: vinflunina o taxani o pembrolizumab.

Target-Therapy

Tra i farmaci target che hanno dimostrato una interessante azione nelle neoplasie uroteliali ci sono i pan-inibitori del FGFR (*Fibroblast Growth Factor Receptor*) che agiscono nei tumori con alterazione del FGFR3 o FGFR2, in progressione dopo una chemioterapia a base di platino. L'Erdafitinib è stato recentemente approvato dall'FDA (Aprile 2019) per il trattamento del carcinoma uroteliale con alterazioni molecolari di FGFR e ad oggi rappresenta la prima target-therapy disponibile per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico.

8. Obiettivo dello studio

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo delle caratteristiche cliniche e laboratoristiche nell'influenzare la prognosi dei pazienti affetti da neoplasia uroteliale avanzata trattati in prima linea con chemioterapia. L'identificazione di fattori prognostici facilmente misurabili e riproducibili potrebbe fornirci informazioni rilevanti riguardo la prognosi dei pazienti migliorandone il percorso terapeutico.

III. Materiali e Metodi

1. Analisi dei pazienti

Nel presente studio sono stati presi in esame i pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato afferiti alla Clinica Oncologica dell'Università Politecnica delle Marche – A.O.U Ospedali Riuniti “Umberto I – G.M. Lancisi – G. Salesi di Ancona da Ottobre 2009 a Febbraio 2020.

I criteri di eleggibilità per l'inserimento nello studio sono stati i seguenti:

Criteri di inclusione:

- ❖ Età maggiore di 18 anni
- ❖ Diagnosi istologica di carcinoma uroteliale
- ❖ Consenso informato scritto, firmato dal paziente, ad effettuare le terapie prescritte per il trattamento della neoplasia
- ❖ Pazienti con malattia avanzata o metastatica
- ❖ Pazienti che hanno ricevuto almeno una linea di trattamento per malattia avanzata
- ❖ Disponibilità di esami ematochimici di baseline eseguiti alla diagnosi di malattia avanzata o metastatica, quindi all'inizio del trattamento di prima linea.

Criteri di esclusione:

- ❖ Malattie preesistenti o concomitanti che vadano a controindicare le terapie antitumorali
- ❖ Gravidanza e allattamento

Di ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- ✓ Dati anagrafici
 - Genere

- Data di nascita
- Città di residenza
- ✓ Caratteristiche cliniche:
 - Comorbidità
 - Abitudine tabagica
 - Data e età della diagnosi
 - Performance status secondo ECOG alla diagnosi
 - Manifestazioni di malattia all'esordio
 - Citologia Urinaria
 - Data e diagnosi istologica di TUR-BT
- ✓ Caratteristiche anatomopatologiche:
 - Istologia
 - Stadiazione secondo il sistema di stadiazione TNM proposto dall'AJCC nel 2017 (VIII edizione) ^[19]
 - Invasione linfo-vascolare (presente/assente)
 - Grading
 - PD-L1 status
- ✓ Trattamento chirurgico:
 - Data di intervento
 - Tipo di intervento e di ricostruzione
 - Istologia del pezzo operatorio
- ✓ Terapia trimodale
 - Periodo di trattamento
 - Tipo di trattamento
 - Risposta al trattamento

- ✓ Parametri laboratoristici alla diagnosi:
 - Concentrazione di neutrofili (numero di neutrofili per mm^3)
 - Concentrazione di linfociti (numero di linfociti per mm^3)
 - Rapporto Neutrofili/linfociti
 - Concentrazione plasmatica di LDH (in U/L)
 - Emoglobinemia (in g/dl)
 - Natremia (in mEq/l)
 - Albuminemia (in g/dl)
 - Creatininemia (in mg/dl)
- ✓ Terapia neoadiuvante
 - Tipo di trattamento farmacologico
 - Periodo di trattamento
- ✓ Terapia adiuvante
 - Tipo di trattamento farmacologico
 - Periodo di trattamento
- ✓ Ricaduta post-chirurgica
 - Sede e data
 - Sede delle metastasi a distanza
- ✓ Trattamento per la malattia avanzata (per ogni linea terapeutica):
 - ECOG all'inizio di ogni linea di terapia
 - Parametri laboratoristici all'inizio di ogni linea di terapia
 - Periodo di trattamento
 - Tipo di trattamento farmacologico e numero di cicli somministrati
 - Risposta strumentale e sintomatica

- Tossicità del trattamento (tossicità di grado 3-4, numero di episodi di tossicità, tipologia di tossicità)
- Progressione (sede e data)
- ✓ Radioterapia
 - Periodo di trattamento
 - Numero di frazioni e dosaggio
- ✓ Vital status a Febbraio 2020

2. Analisi clinica

La risposta alla terapia è stata valutata sulla base dei criteri RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).^[36]

La misurazione delle lesioni tumorali prima (valutazione basale) e durante (follow up) il trattamento si avvale dello stesso metodo di valutazione e, quando possibile, del medesimo come esame strumentale. (*tabella 3.1, tabella 3.2 e tabella 3.3*).

LESIONI MISURABILI	LESIONI NON MISURABILI
Lesioni non linfonodali misurabili in almeno una dimensione con diametro minimo di: - ≥ 10 mm alla TC - ≥ 10 mm all'esame clinico con tumorimetro o regolo per lesioni visibili (lesioni superficiali) - 20 mm all'Rx torace	Lesioni non linfonodali con diametro massimo inferiore a 10 mm alla TC
Lesioni linfonodali misurabili in almeno una dimensione con diametro minimo di 15 mm alla TC	Lesioni linfonodali con diametro massimo < 15 mm alla TC
	Meningite carcinomatosa, ascite, mastite carcinomatosa, versamenti pleurici e pericarditi, linfangite carcinomatosa, masse addominali ed organomegalie clinicamente rilevate, ma non misurabili con esami strumentali.

Tabella 3.1: Misurazione delle lesioni tumorali alla valutazione basale

Sono stati considerati valutabili soltanto quei pazienti che mostravano almeno una lesione misurabile.

Nel caso in cui le lesioni misurabili siano più di una occorre distinguerle in:

- Lesioni target, che in massimo di 2 per singolo organo e 5 in totale, rappresentano le lesioni con diametri maggiori e, pertanto, la somma delle loro dimensioni viene utilizzata come parametro di riferimento nella valutazione basale e nel follow up;
- Lesioni non target, che comprendono tutte le lesioni non incluse nella precedente categoria.

Risposta Completa (CR)	Scomparsa di tutte le lesioni target; in caso di lesioni target linfonodali si considera RC una riduzione del diametro $\leq$ di 10 mm
Risposta Parziale (PR)	Regression $\geq 30\%$ della somma dei diametri delle lesioni target, rispetto al valore basale.
Malattia Stabile (SD)	Stabilità del quadro o modificazioni tali da non configurare né PD né PR.
Progressione di Malattia (PD)	Incremento $\geq 20\%$ della somma dei diametri delle lesioni target, con crescita assoluta di almeno 5 mm o comparsa di nuove lesioni

Tabella 3.2: Valutazione della risposta al trattamento delle lesioni target.

Risposta Completa (CR)	Scomparsa di tutte le lesioni non target, riduzione del diametro minimo dei linfonodi ≤ 10 mm e normalizzazione dei marker tumorali
Non CR/non PD	Permanenza di una o più lesioni non target o persistente positività dei marker tumorali
Progressione di Malattia (PD)	Evidente e inequivocabile crescita dimensionale delle lesioni non target o comparsa di nuove lesioni

Tabella 3.3: Valutazione della risposta al trattamento delle lesioni non target

3. Analisi statistica

Per l'analisi statistica sia la PFS (*Progression Free Survival*) che l'OS (*Overall Survival*) sono state definite come intervallo temporale, espresso in mesi, tra l'inizio della prima linea di terapia e l'evento preso in considerazione: rispettivamente progressione di malattia, exitus o data dell'ultimo follow-up.

La probabilità di sopravvivenza è stata stimata mediante le curve di Kaplan-Meier. Le differenze di sopravvivenza sono state valutate mediante il log-rank test assumendo un livello di significatività pari a 0,05.

Il test log rank è stato utilizzato per confrontare la sopravvivenza tra i gruppi; il rischio di progressione e decesso (hazard ratio, HR) e il suo intervallo di confidenza del 95% (IC 95%) sono stati stimati utilizzando il modello di rischio proporzionale di Cox nell'analisi univariata, assumendo un livello di significatività pari a 0,05. I modelli di rischio proporzionale di Cox sono stati utilizzati anche per le analisi multivariate.

La scelta dei cut-off per classificare i pazienti in due gruppi distinti (classificazione binaria) per le variabili continue, è stata effettuata mediante l'applicazione della curva/plot ROC.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software "MedCalc Statistical Software" versione 18.9.1 per Windows.

IV. Risultati

Nel presente studio sono stati presi in esame 52 pazienti con diagnosi istologica di carcinoma uroteliale avanzato e trattati con almeno una linea di chemioterapia.

Le caratteristiche cliniche sono state riportate nella tabella 4.1.

CARATTERISTICHE		N°	%
Genere	Uomo	42	80,8
	Donna	10	19,2
Età mediana (Range)		72 [52-87]	
Abitudine Tabagica	Non fumatore	5	9,6
	Ex fumatore	20	38,5
	Fumatore	8	15,4
	UNK	19	36,5
Performance Status	0	27	51,9
	1	22	42,3
	≥ 2	3	5,8
Exitus	SI	42	80,8
	NO	10	19,2

Tabella 4.1: Caratteristiche cliniche dei 52 pazienti arruolati nello studio all'esordio della malattia metastatica.

Tra i soggetti esaminati gli uomini (80,8%) risultano più numerosi delle donne (19,2%) e l'età mediana alla diagnosi è risultata 72 anni (range tra 52 e 87 anni).

Di questi, 8 pazienti (15,4%) non hanno smesso di fumare, 5 (9,6%) non hanno mai fumato mentre 20 (38,5%) sono stati fumatori in passato. Dei 19 pazienti rimanenti (36,5%) non era nota l'eventuale abitudine tabagica. Per quanto riguarda le comorbidità, 30 pazienti (57,7%) soffrivano di ipertensione e 15 (28,8%) erano cardiopatici (per esempio cardiopatia ischemica in passato oppure fibrillazione atriale in terapia medica o già trattata). Dei pazienti esaminati, 14 (26,9%) avevano una storia di tumore maligno (7 pazienti con adenocarcinoma della prostata, 2 tumori mammari, un tumore allo stomaco, un tumore alla laringe, un

carcinoma ovarico, un carcinoma uterino, un adenocarcinoma del retto e uno del colon). Nove pazienti presi in esame (17,3%) soffrivano di dislipidemia, 6 (11,5%) erano diabetici, 5 (9,6%) soffrivano di BPCO, 5 (9,6%) avevano una storia di epatite (A, B o C). Solo due pazienti hanno riferito anamnesi familiare positiva per tumore e uno di questi presentava proprio familiarità per tumore vescicale, a conferma della non rilevanza della trasmissione genetica per questa forma tumorale. Tra i soggetti esaminati, solo 10 (pari al 19,2%) sono attualmente viventi.

Le caratteristiche patologiche dei pazienti arruolati sono riportate nella tabella 4.2.

CARATTERISTICHE		N°	%
Metastasi	Sincrone	20	38,5
	Metacrone	32	61,5
Stadio di malattia alla diagnosi	Stadio I	2	3,8
	Stadio II	7	13,5
	Stadio IIIA	19	36,5
	Stadio IIIB	4	7,7
	Stadio IV	20	38,5
Istotipo	A cellule transizionali	46	88,5
	Squamocellulare	0	0
	Adenocarcinoma	0	0
	Altro	1	1,9
	UNK	5	9,6
Grading Tumorale	G1	1	1,9
	G2	0	0
	G3	40	76,9
	UNK	11	21,2
PD-L1	Positivo	1	1,9
	Negativo	1	1,9
	UNK	50	96,2
Invasione Vascolare	SI	26	50,0
	NO	4	7,7
	UNK	22	42,3

Tabella 4.2: Caratteristiche patologiche dei 52 pazienti arruolati

Come possiamo vedere dalla tabella 4.2 nel 61,5% dei pazienti le metastasi sono comparse successivamente alla diagnosi (metastasi metacrone), mentre nel 38,5% dei casi la malattia era già metastatica all'esordio (stadio IV sec. TNM).

Il tumore, in 19 soggetti (36,5%) si presentava alla diagnosi in stadio IIIA, mentre solo 4 (7,7%) avevano stadio IIIB; lo stadio II e lo stadio I è stato individuato in 7 (13,5%) e in 2 (3,8%) pazienti rispettivamente.

L'istotipo prevalentemente rappresentato è stato quello uroteliale (88,5%), un solo paziente presentava un carcinoma scarsamente differenziato con componente neuroendocrina prevalente, mentre per 5 pazienti non era noto l'istotipo.

Per quanto riguarda il Grading Istologico, il 76,9% dei pazienti mostrava un carcinoma uroteliale di alto grado e solo in un paziente la malattia era di basso grado; nel restante 21,2% dei casi non si conosceva il grading in quanto non riportato nel referto anatomopatologico.

Il PD-L1 è stato recentemente introdotto nelle linee guida, di conseguenza è stato valutato solamente in pochi pazienti.

La presenza di invasione linfovaskolare è stata riscontrata nel 50,0% dei pazienti mentre in soli 4 pazienti questo parametro è risultato assente. Nel restante 42,3% dei casi (22 pazienti) questo dato non è stato precisato nel referto anatomopatologico.

Interessanti sono le manifestazioni cliniche all'esordio, 14 pazienti (26,9%) hanno presentato ematuria e di questi 2 hanno manifestato anche ipercreatininemia e idronefrosi. I sintomi irritativi (disuria, stranguria) o sintomi aspecifici come febbre e dolore (un solo paziente) sono stati molto più rari così come i casi in cui la malattia è stata scoperta in modo incidentale (un solo caso).

Per quanto riguarda gli altri 34 pazienti presi in esame (65,4%) non erano noti i sintomi e segni d'esordio di malattia. Per quanto riguarda il calo ponderale all'esordio, questo è un

dato rilevabile solo in 15 (28,9%) pazienti che hanno risposto in maniera negativa, per il resto dei 37 pazienti (71,1%) questo dato non è stato rilevato.

Le caratteristiche dei pazienti arruolati relativamente ai trattamenti locoregionali sono riportate nella Tabella 4.3.

CARATTERISTICHE		N°	%
Intervento chirurgico di asportazione del primitivo	SI	41	78,8
	NO	11	21,2
Tipologia di intervento	Cistectomia radicale + linfadenectomia	26	63,4
	Nefroureterectomia + linfadenectomia	11	26,8
	Ureterectomia parziale e reimpianto dell'uretere	2	4,9
	Cistectomia radicale + nefroureterectomia + linfadenectomia	1	2,4
	Linfadenectomia inguinale	1	2,4
Terapia Neoadiuvante	SI	3	5,8
	NO	49	94,2
Terapia Adiuvante	SI	3	5,8
	NO	49	94,2
Trattamento Trimodale	SI	0	0
	NO	52	100

***Tabella 4.3:** Caratteristiche dei 52 pazienti arruolati relativamente ai trattamenti locoregionali.*

Dalla tabella 4.3 emerge che i soggetti sottoposti a intervento chirurgico sono stati 41 (corrispondenti al 78,8% dei casi), con tecniche diverse a seconda della sede della lesione primitiva.

L'intervento maggiormente eseguito è stato la cistectomia radicale a cui sono stati sottoposti 26 pazienti (pari al 63,4% dei casi), in 11 pazienti (26,8%) è stata praticata una nefroureterectomia con linfadenectomia; in un solo paziente sono stati eseguiti entrambi i trattamenti sopra citati. In due pazienti (pari al 4,9%) il carcinoma uroteliale era localizzato

a livello dell'uretere perciò sono stati sottoposti a una ureterectomia parziale con reimpianto dell'uretere in vescica.

In un paziente non è stato possibile individuare la sede del tumore primitivo ma la malattia è esordita con metastasi a livello dei linfonodi inguinali, i quali sono stati asportati attraverso un intervento di linfadenectomia. Tre pazienti, pari al 5,8% dei pazienti esaminati, sono stati sottoposti sia al trattamento in setting neoadiuvante che adiuvante; nessun paziente invece è stato sottoposto a trattamento trimodale.

Le caratteristiche dei pazienti arruolati rispettivamente alla prima linea di trattamento sono riportate nella tabella 4.4.

CARATTERISTICHE		N°	%
Trattamento di I linea	SI	52	100
	NO	0	0
Tipologia di trattamento	Carboplatino+ Gemcitabina	36	69,2
	Cisplatino + Gemcitabina	6	11,5
	Carboplatino	3	5,8
	Gemcitabina	3	5,8
	Vinflunina	3	5,8
	Cisplatino	1	1,9
Numero di Cicli [Range]		5 [1-19]	
Miglior Risposta	Remissione Completa (CR)	4	7,7
	Remissione Parziale (PR)	15	28,8
	Stabilità (SD)	3	5,8
	Progressione (PD)	25	48,1
	UNK	5	9,6
Clinical Benefit	SI	18	34,6
	NO	32	61,5
	UNK	2	3,8
Tossicità G3-G4	SI	15	28,8
	NO	35	67,3
	UNK	2	3,8
Progressione	SI	46	88,5
	NO	5	9,6
	UNK	1	1,9

Tabella 4.4: Caratteristiche dei 52 pazienti arruolati relativamente alla prima linea di trattamento

La totalità dei pazienti presi in esame è stata sottoposta al trattamento di prima linea.

Dei 52 pazienti inclusi nel nostro studio, 46 soggetti (pari all'88,5% dei casi) hanno ricevuto una terapia medica di prima linea a base di platino, somministrato in combinazione o in monoterapia; lo schema più frequentemente utilizzato è stato carboplatino + gemcitabina (36 pazienti, pari al 69,2% dei casi), in 6 pazienti invece al posto del carboplatino è stato somministrato il cisplatino (11,5% dei pazienti). Due pazienti sono stati trattati con entrambi gli schemi precedentemente descritti, eseguiti in questa sequenza: cisplatino + gemcitabina prima e poi carboplatino + gemcitabina. Raramente è stato somministrato il platino in monoterapia: solo un paziente (1,9%) ha ricevuto il cisplatino in monoterapia e solo 3 pazienti (pari al 5,8%) hanno ricevuto il carboplatino in monoterapia.

Il restante numero di pazienti analizzati ha eseguito un trattamento monochemioterapico con i seguenti farmaci: gemcitabina (3 pazienti, pari al 5,8% dei casi) e vinflunina (3 pazienti, pari al 5,8% dei casi). (**Figura 4.1**)

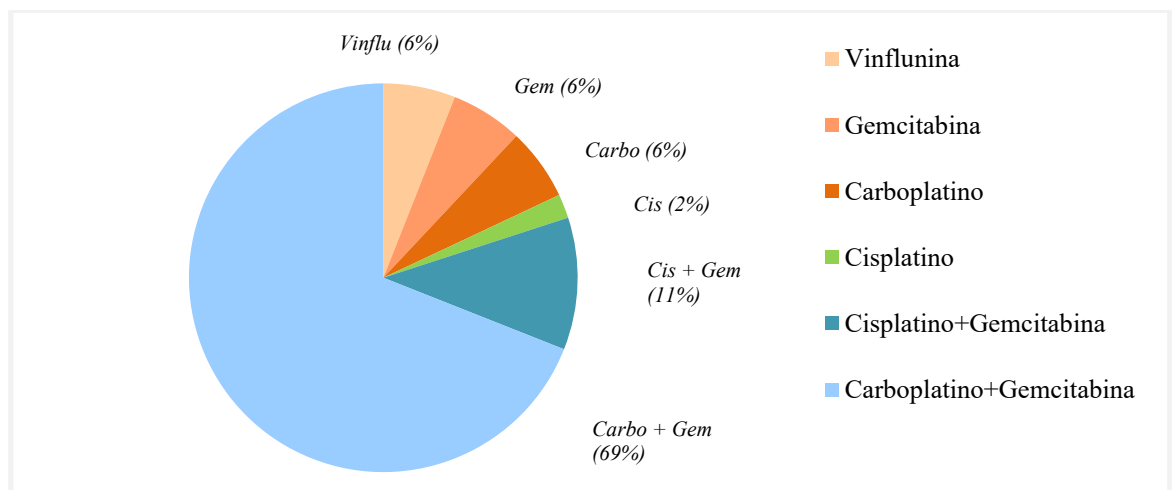


Figura 4.1: Prima linea di terapia

Il numero di cicli di chemioterapia eseguiti è stato in media pari a 5 (range tra 1 e 19).

La risposta alla terapia è stata valutata attraverso la misurazione delle lesioni tumorali, prima e durante il trattamento, utilizzando lo stesso metodo di valutazione e il medesimo esame strumentale.

Dei 52 pazienti arruolati nello studio, 15 (pari al 28,8% dei casi) hanno mostrato una risposta parziale al trattamento, con regressione $\geq 30\%$ della somma dei diametri delle lesioni target rispetto al valore basale, 4 pazienti (pari al 7,7% dei casi) hanno avuto una risposta completa, ovvero scomparsa delle lesioni target; in 3 pazienti (5,8%) è stata osservata stabilità di malattia mentre in 25 soggetti (48,1%) si è osservata una chiara progressione di malattia con incremento $\geq 20\%$ della somma dei diametri delle lesioni target. Infine in 5 pazienti (pari al 5% dei casi) non è stata eseguita una valutazione strumentale nel corso della terapia medica. Quasi tutti i soggetti (94,2%) sottoposti a terapia medica di prima linea hanno mostrato effetti collaterali di grado 1 e 2 conseguenti al trattamento con farmaci citotossici, mentre in 15 soggetti (pari al 28,8% dei casi) sono comparse tossicità di grado 3 e 4 e di questi, il 60% ha avuto un solo episodio durante il trattamento.

Le tossicità più frequentemente riscontrate sono state: quella ematologica (anemia, leucopenia con neutropenia, piastrinopenia), tossicità epatica (ipertransaminasemia e rialzo delle γ GT) e infine alterazioni elettrolitiche (iponatriemia, ipokaliemia, ipocalcemia).

In particolare di questi 15 pazienti, nel 26,7% (4 pazienti) è stata riscontrata la presenza di anemia di grado G3, il 46,7% (7 pazienti) hanno mostrato neutropenia e un solo paziente ha presentato piastrinopenia (6,6%). La tossicità epatica è stata riscontrata in 3 pazienti (20%), le alterazioni elettrolitiche non sono mai state osservate singolarmente ma in concomitanza alle tossicità precedenti.

In 18 pazienti (pari al 34,6%) è stata osservata una risposta sintomatica al trattamento mentre in 32 pazienti (pari al 61,5%) non è stato osservato beneficio clinico. Il numero di soggetti che è andato in progressione dopo il trattamento di prima linea è stato pari a 46 (88,5%).

Le caratteristiche dei pazienti in relazione alla seconda linea di trattamento chemioterapico sono state riportate nella tabella 4.5.

CARATTERISTICHE		N°	%
Trattamento di II linea	SI	31	59,6
	NO	21	40,4
Tipologia di trattamento	Vinflunina	17	54,8
	Taxolo	4	12,9
	Gemcitabina	3	9,7
	Carboplatino	1	3,2
	Endoxan	1	3,2
	Immunoterapia	4	12,9
	Alisertib	1	3,2
Numero di Cicli [Range]		3 [1-16]	
Miglior Risposta	Remissione Completa (CR)	1	3,2
	Remissione Parziale (PR)	3	9,7
	Stabilità (SD)	3	9,7
	Progressione (PD)	13	41,9
	UNK	11	35,5
Clinical Benefit	SI	5	16,1
	NO	19	61,3
	UNK	7	22,6
Tossicità G3-G4	SI	5	16,1
	NO	18	58,1
	UNK	8	25,8
Progressione	SI	29	93,5
	NO	0	0
	UNK	2	6,5

***Tabella 4.5:** Caratteristiche dei 52 pazienti alla seconda linea di trattamento chemioterapico*

Dei 31 pazienti (59,6%) che sono stati sottoposti al trattamento medico di seconda linea, 17 hanno ricevuto vinflunina (54,8%) invece più raramente i farmaci citotossici utilizzati sono stati taxolo (4 soggetti pari al 12,9%) e gemcitabina (3 pazienti pari al 9,7% dei casi); infine 4 pazienti (12,9%) hanno ricevuto un trattamento di seconda linea con un farmaco immunoterapico a seguito dell'arruolamento in un protocollo di studio attivo presso la Clinica di Oncologia.

I protocolli riguardavano i seguenti farmaci: durvalumab (2 pazienti), INCMGA 00012, anti PD-1 (1 paziente) e Atezolizumab (1 paziente). (**Figura 4.2**)

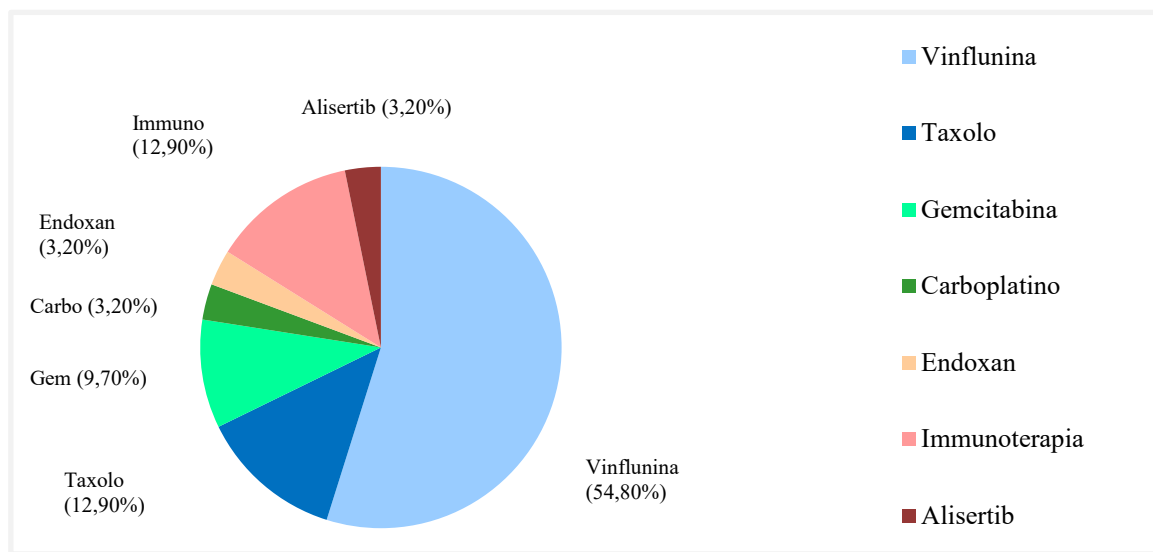


Figura 4.2: Seconda linea di terapia

Mediamente i pazienti che hanno ricevuto un trattamento di seconda linea hanno eseguito 3 cicli di terapia medica (con un range tra 1 e 16).

A seguito della rivalutazione strumentale dopo il trattamento di seconda linea, 13 pazienti (41,9%) sono andati in progressione, 3 pazienti hanno mostrato risposta parziale, in 3 soggetti è stata riscontrata stabilità di malattia, invece solamente un soggetto ha avuto risposta completa. Per 11 pazienti (35,5%) non era nota la risposta strumentale. Nella maggior parte dei casi i soggetti non hanno avuto un miglioramento clinico dopo il trattamento.

Per quanto riguarda la tossicità, solo 5 pazienti (pari al 16,1% dei casi) hanno manifestato tossicità di grado 3 o 4 nel corso della terapia e in particolare si è riscontrata tossicità epatica (ipertransaminasemia e rialzo delle γ GT) e alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia e iponatriemia).

La quasi totalità dei casi (93,5%) è andata in progressione dopo questo trattamento, mentre di due pazienti non è nota l'eventuale progressione.

Le caratteristiche dei 52 pazienti in relazione alla terza linea di trattamento chemioterapico sono riportate nella tabella 4.6.

CARATTERISTICHE		N°	%
Trattamento di III linea	SI	19	36,5
	NO	33	63,5
Tipologia di trattamento	Taxolo	10	52,6
	Methotrexate + Vinblastina	4	21,1
	Vinflunina	2	10,5
	Durvalumab	2	10,5
	Methotrexate + Vinorelbina	1	5,3
Numero di Cicli [Range]		3 [1-6]	
Miglior Risposta	Remissione Completa (CR)	1	5,3
	Remissione Parziale (PR)	1	5,3
	Stabilità (SD)	1	5,3
	Progressione (PD)	7	36,8
	Progressione clinica	1	5,3
	UNK	8	42,1
Clinical Benefit	SI	3	15,8
	NO	12	63,2
	UNK	4	21,1
Tossicità G3-G4	SI	4	21,1
	NO	11	57,9
	UNK	4	21,1
Progressione	SI	16	84,2
	NO	1	5,3
	UNK	2	10,5

Tabella 4.6: Caratteristiche dei 52 pazienti arruolati relativamente alla terza linea di trattamento.

Dei 52 pazienti arruolati solo 19 (pari al 36,5%) sono stati trattati con terapia medica di terza linea e in poco più della metà dei pazienti (52,6%) è stato somministrato taxolo, invece in 4 pazienti (21,1%) è stato somministrato lo schema comprendente methotrexate e vinblastina in combinazione, in 2 pazienti (10,5%) è stata somministrata vinflunina, in altri 2 pazienti (10,5%) è stato somministrato durvalumab e in un solo paziente (5,3%) è stato somministrato

lo schema comprendente methotrexate e vinorelbina in combinazione. I pazienti che hanno ricevuto un farmaco di terza linea hanno eseguito in media 3 cicli di chemioterapia con un range tra 1 e 6.

Alla successiva rivalutazione strumentale il 36,8% dei casi (pari a 7 pazienti) ha manifestato una progressione di malattia, più rari invece sono stati i casi di risposta completa, risposta parziale e di stabilità di malattia, manifestati rispettivamente in un paziente; di 8 pazienti (42,1%) non era nota la risposta strumentale nel corso della terapia. Solamente 3 pazienti hanno avuto un beneficio clinico dopo il trattamento.

Per quanto riguarda la tossicità solo in 4 casi (21,1%) sono state osservate tossicità gravi (G3-G4) durante i cicli di terza linea: in particolare tossicità epatiche (rialzo delle γ GT) e iperglicemia, quest'ultima tossicità è stata evidenziata in pazienti con anamnesi positiva per il diabete mellito.

In più dei due terzi dei casi (84,2%) è stata osservata una progressione di malattia.

Le caratteristiche dei 52 pazienti arruolati in relazione alla quarta linea di trattamento chemioterapico sono riportate nella tabella 4.7.

CARATTERISTICHE		N°	%
Trattamento di quarta linea	SI	10	19,2
	NO	42	80,8
Tipologia di trattamento	Methotrexate+ Vinblastina	4	40,0
	Vinflunina	2	20,0
	Endoxan	2	20,0
	Epirubicina	1	10,0
	Taxolo	1	10,0
Numero di Cicli [Range]		3 [1-4]	
Miglior Risposta	Remissione Completa (CR)	0	0
	Remissione Parziale (PR)	0	0
	Stabilità (SD)	0	0
	Progressione (PD)	3	30,0
	UNK	7	70,0

Clinical Benefit	SI	1	10,0
	NO	9	90,0
Tossicità G3-G4	SI	2	20,0
	NO	7	70,0
	UNK	1	10,0
Progressione	SI	10	100
	NO	0	0
	UNK	0	0

Tabella 4.7: Caratteristiche dei 52 pazienti arruolati relativamente alla quarta linea di trattamento.

Solamente 10 pazienti (pari al 19,2% dei casi) hanno ricevuto un trattamento di quarta linea, di questi, 4 pazienti (40,0%) hanno ricevuto come trattamento la combinazione methotrexate + vinblastina, 2 pazienti (20,0%) hanno ricevuto la vinflunina e altri 2 pazienti hanno ricevuto ciclofosfamide. In media sono stati somministrati 3 cicli di chemioterapia (range tra 1 e 4).

Nella maggior parte dei soggetti (7 pazienti su 10, pari al 70,0%) non si conosce la risposta strumentale durante la terapia mentre in un 30,0% (3 pazienti) è noto che ci sia stata progressione, evento che in seguito è stato riscontrato in tutti i pazienti a cui è stata somministrata questa linea di terapia.

Nella quasi totalità dei pazienti trattati (90%) non è stato riscontrato un beneficio clinico, mentre solamente due pazienti (20,0%) hanno manifestato tossicità di grado 3 o 4, nello specifico sono state riportate tossicità a livello epatico (ipertransaminasemia e rialzo delle γ GT) e in un solo caso è stata riportata iponatriemia.

Le caratteristiche dei 52 pazienti arruolati relativamente alle linee successive di trattamento sono riportate nella tabella 4.8.

CARATTERISTICHE		N°	%
Trattamento di V linea	SI	3	5,8
	NO	49	94,2
Tipologia di trattamento	Taxolo	1	33,3
	Methotrexate + Vinblastina	1	33,3
	Methotrexate + Endoxan	1	33,3
Linee di trattamento successive	SI	1	1,9
	NO	51	98,1

Tabella 4.8: *Caratteristiche dei 52 pazienti arruolati relativamente alle linee successive di trattamento.*

Dei 52 pazienti considerati nel nostro studio, solamente 3 (5,8%) sono stati sottoposti al trattamento di quinta linea con uno dei seguenti schemi di terapia: taxolo, methotrexate in combinazione con vinblastina e methotrexate in combinazione con endoxan. Solo un paziente ha ricevuto un trattamento successivo a seguito dell'arruolamento in un protocollo di studio che prevedeva la somministrazione di Pazopanib off-label (800 mg/die), di cui esegue 3 cicli prima della rivalutazione strumentale che ha mostrato stabilità del quadro toracico ed addominale.

La sopravvivenza globale mediana (mOS) di tutti i 52 pazienti arruolati nello studio è risultata pari a 17,1 mesi con range 1 – 66,4 mesi. (**Figura 4.3**)

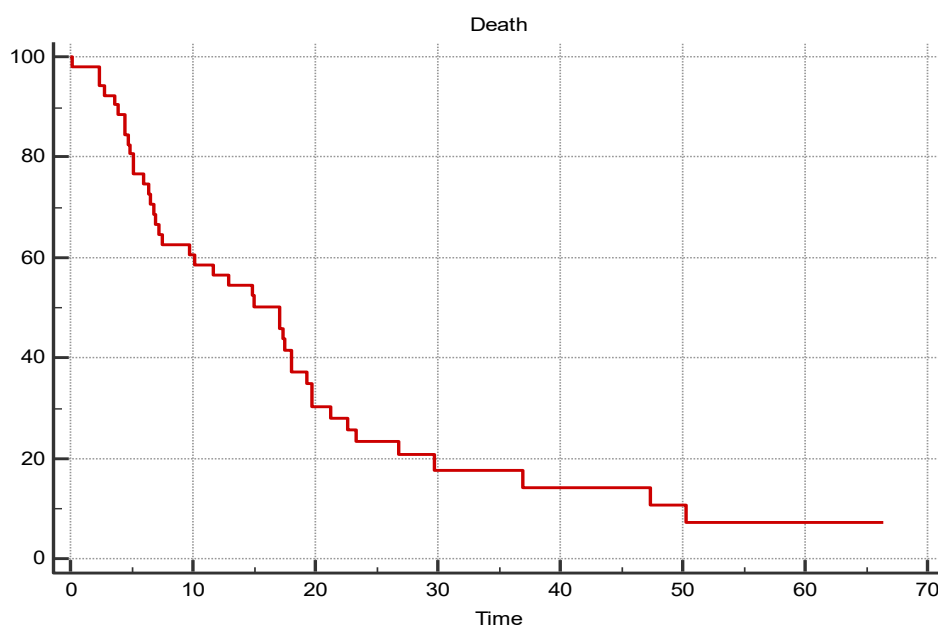


Figura 4.3: Curva di OS della totalità dei pazienti inclusi nello studio.

La sopravvivenza libera da progressione mediana (mPFS) alla prima linea di trattamento di tutti i 52 pazienti arruolati nello studio è risultata pari a 4,0 mesi con range 1,6 – 37,0 mesi. (**Figura 4.4**)

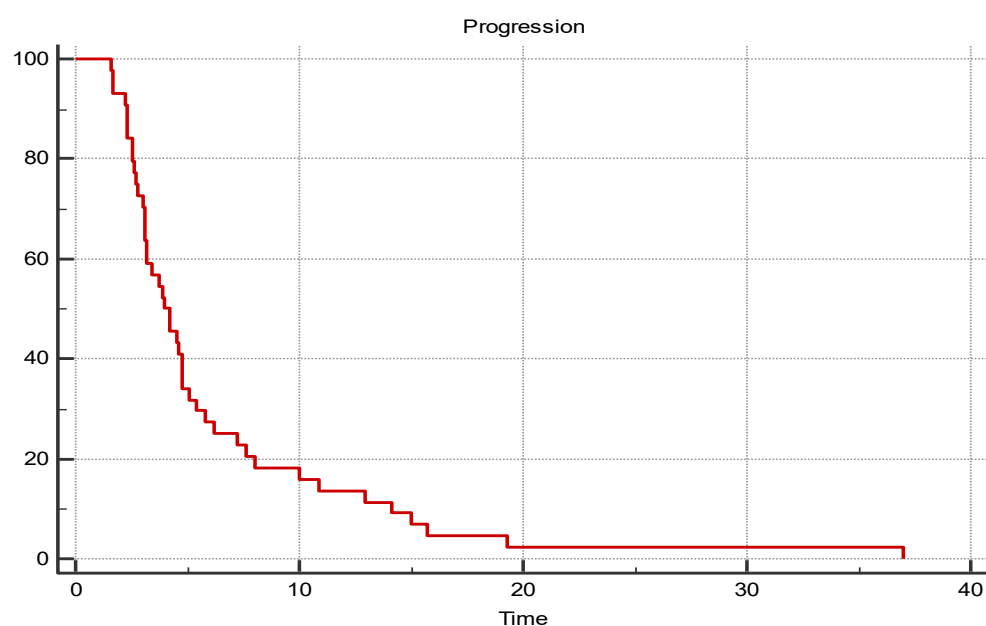


Figura 4.4: Curva di PFS alla prima linea di trattamento della totalità dei pazienti inclusi nello studio.

Nel presente studio abbiamo preso in esame il significato prognostico dei seguenti parametri clinici in tutta la popolazione arruolata:

- ✓ Genere
- ✓ Età all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Performance status (PS secondo ECOG) all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Abitudine tabagica all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Timing di comparsa delle metastasi a distanza (sincrone o metacrone)
- ✓ Presenza di metastasi epatiche all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Presenza di metastasi ossee all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Intervento chirurgico di asportazione del tumore primitivo

Di seguito commentati i risultati che abbiamo ottenuto.

✓ *Genere*

Dall'analisi della sopravvivenza libera da progressione è emersa una differenza statisticamente significativa a favore degli uomini rispetto alle donne (mPFS 4,8 mesi vs 3,2 mesi, HR = 0,37 con IC 95% 0,14 – 0,98; $p = 0,0460$), mentre nessuna differenza è stata osservata in termini di OS. (**Figura 4.5**)

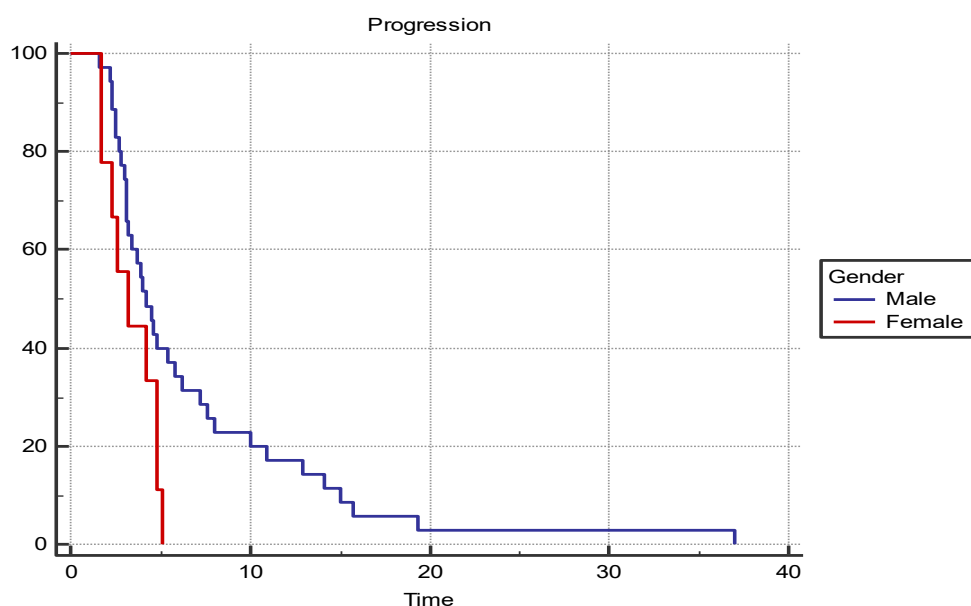


Figura 4.5: Curva di PFS nei pazienti suddivisi in base al genere

✓ *Età alla diagnosi*

Mediante l'applicazione della curva/plot ROC, è stato scelto il valore di cut-off per classificare i pazienti in due gruppi distinti; il cut-off scelto è stato individuato in quello con il migliore indice J di Youden, che rappresenta il miglior compromesso tra sensibilità e specificità del parametro osservato corrispondente a 67 anni. Applicando questo valore di cut off non sono tuttavia emerse differenze statisticamente significative in termini di OS e PFS.

✓ *Performance status (PS secondo ECOG) all'esordio della malattia metastatica*

Riguardo il PS all'esordio della malattia metastatica, abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa, sia in termini di OS che di PFS, a favore dei pazienti con ECOG = 0 (mOS 22,6 mesi e mPFS 4,8 mesi) vs ECOG = 1 (mOS 7,5 mesi e mPFS 3,2 mesi) vs ECOG = 2 (mOS 2,8 mesi e mPFS 1,7 mesi), con HR per OS (ECOG 0 vs ECOG 2) = 0,07 con IC 95% 0,003 – 1,42; $p < 0,0001$) e HR per PFS (ECOG 0 vs ECOG 2) = 0,15 con IC 95% 0,02 – 1,36; $p = 0,0001$). (**Figura 4.6; Figura 4.7**)

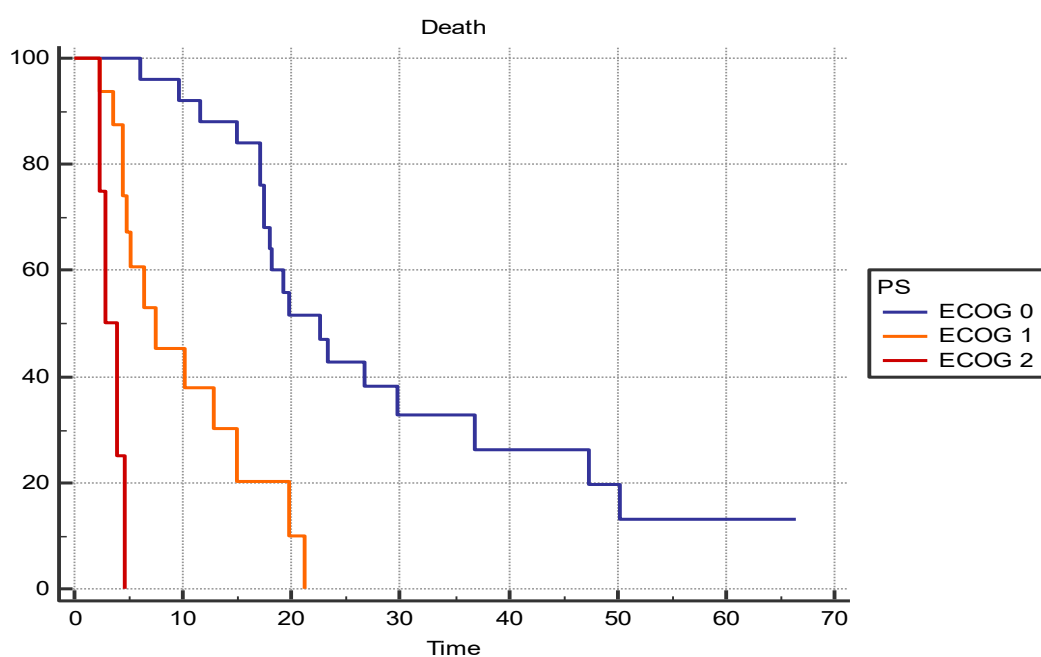


Figura 4.6: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base al PS secondo ECOG

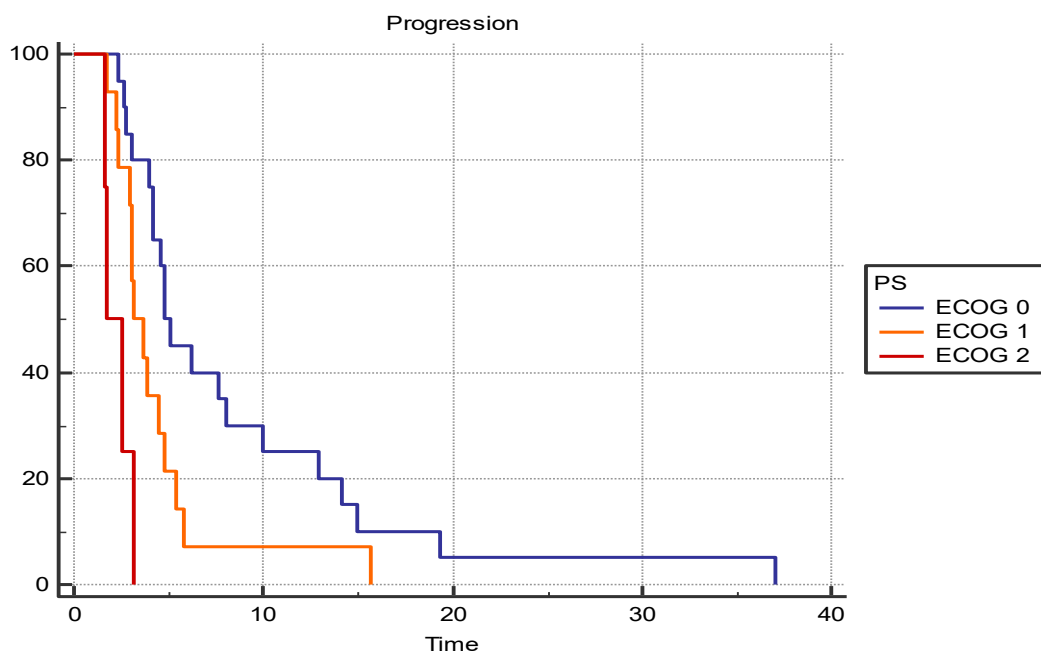


Figura 4.7: Curva di PFS nei pazienti suddivisi in base al PS secondo ECOG

✓ *Abitudine tabagica all'esordio della malattia metastatica*

Riguardo l'abitudine tabagica all'esordio della malattia metastatica, abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa in termini di OS, ma non di PFS, a favore dei non fumatori (mOS 47,3 mesi) vs gli ex fumatori (mOS 10,1 mesi) vs fumatori (mOS 6,5 mesi), con HR (non fumatori vs fumatori) = 0,37 con IC 95% 0,16 – 0,83; $p = 0,0165$). (**Fig.4.8**)

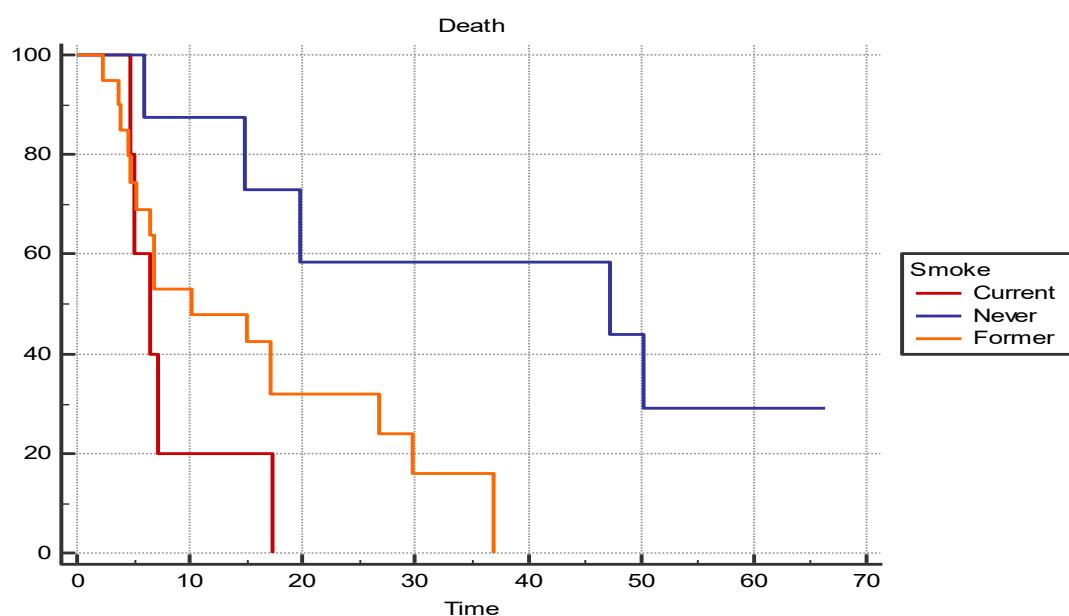


Figura 4.8: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base all'abitudine tabagica

✓ *Timing di comparsa delle metastasi a distanza (sincrone o metacrone)*

Riguardo il tempo di comparsa delle metastasi a distanza, abbiamo osservato un trend sia in termini di OS che di PFS a favore dei pazienti con metastasi metacrone rispetto alle metastasi sincrone (mOS 17,4 vs 6,9 mesi con $p = 0,0827$; mPFS 4,5 vs 3,1 mesi con $p = 0,0553$).

(Figura 4.9; Figura 4.10)

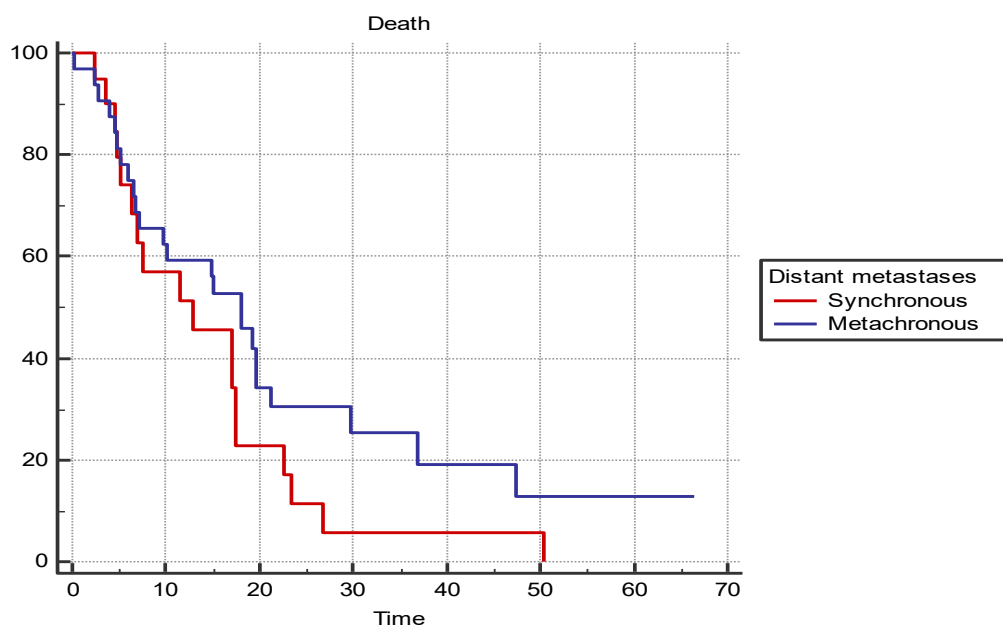


Figura 4.9: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base al tempo di comparsa delle metastasi a distanza

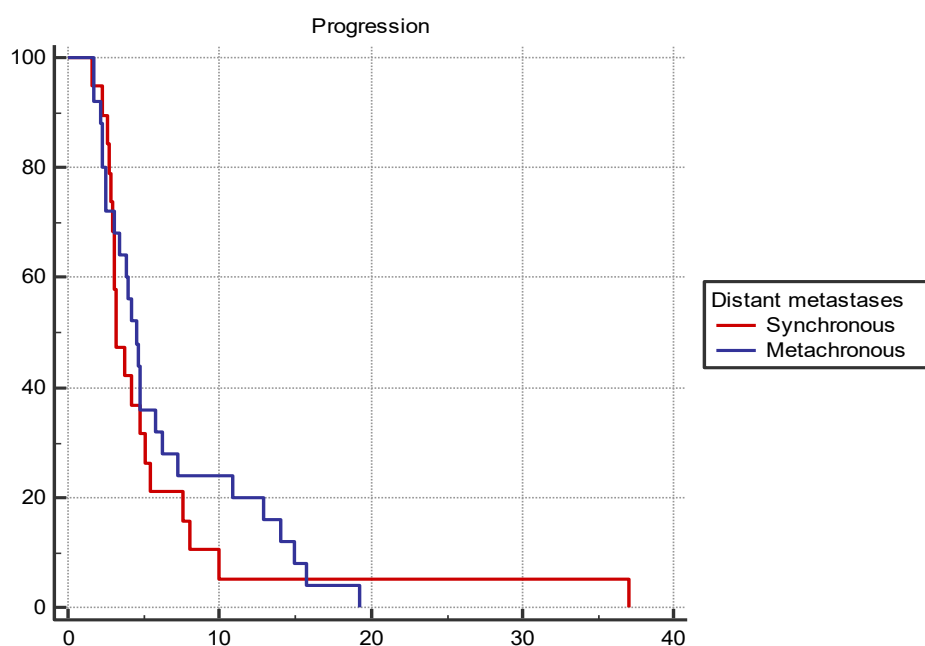


Figura 4.10: Curva di PFS nei pazienti suddivisi in base al tempo di comparsa delle metastasi a distanza.

✓ *Presenza di metastasi epatiche all'esordio della malattia metastatica*

Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa in termini di OS, ma non di PFS, a favore del gruppo che, all'inizio della prima linea, non presentava metastasi epatiche (indipendentemente dalle altre sedi coinvolte) rispetto a chi le presentava (mOS 18,1 mesi vs 9,7 mesi, HR = 0,26 con IC 95% 0,11 – 0,63; $p = 0,0027$). (**Figura 4.11**)

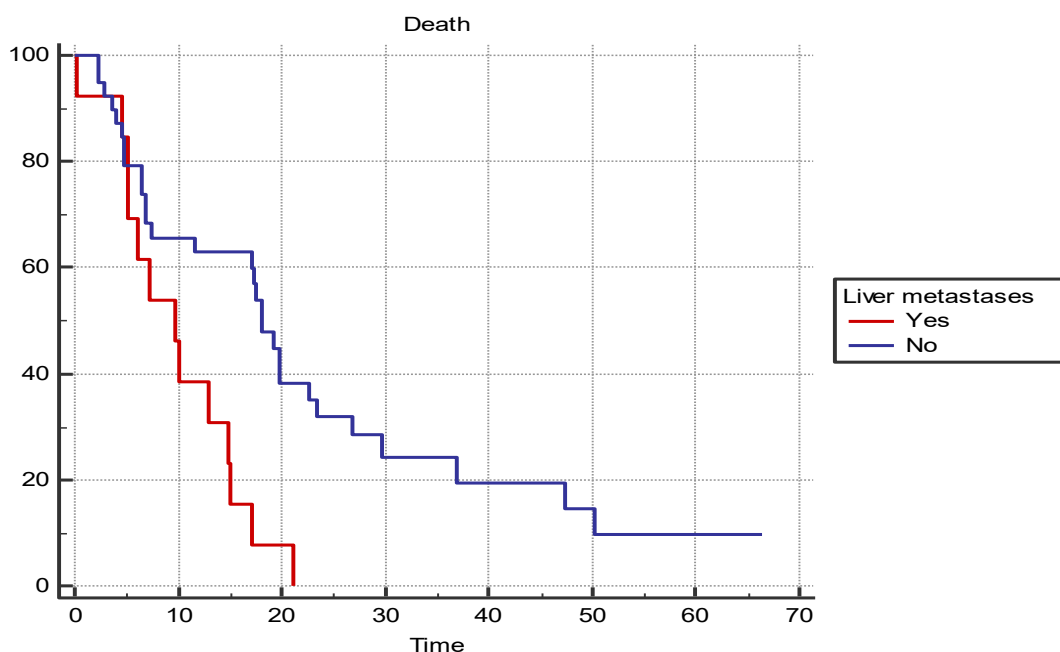


Figura 4.11: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base alla presenza o meno di metastasi epatiche.

✓ *Presenza di metastasi ossee all'esordio della malattia metastatica*

Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa in termini di OS a favore del gruppo che, all'inizio della prima linea, non presentava metastasi ossee (indipendentemente dalle altre sedi coinvolte) rispetto a chi le presentava (mOS 17,5 mesi vs 7,2 mesi, HR = 0,29 con IC 95% 0,13 – 0,68; $p = 0,0039$).

Relativamente alla PFS, abbiamo invece osservato un trend a favore dei pazienti che, all'esordio della malattia metastatica, non presentavano metastasi ossee (mPFS 4,6 mesi vs 3,9 mesi, $p = 0,0835$). (**Figura 4.12; Figura 4.13**)

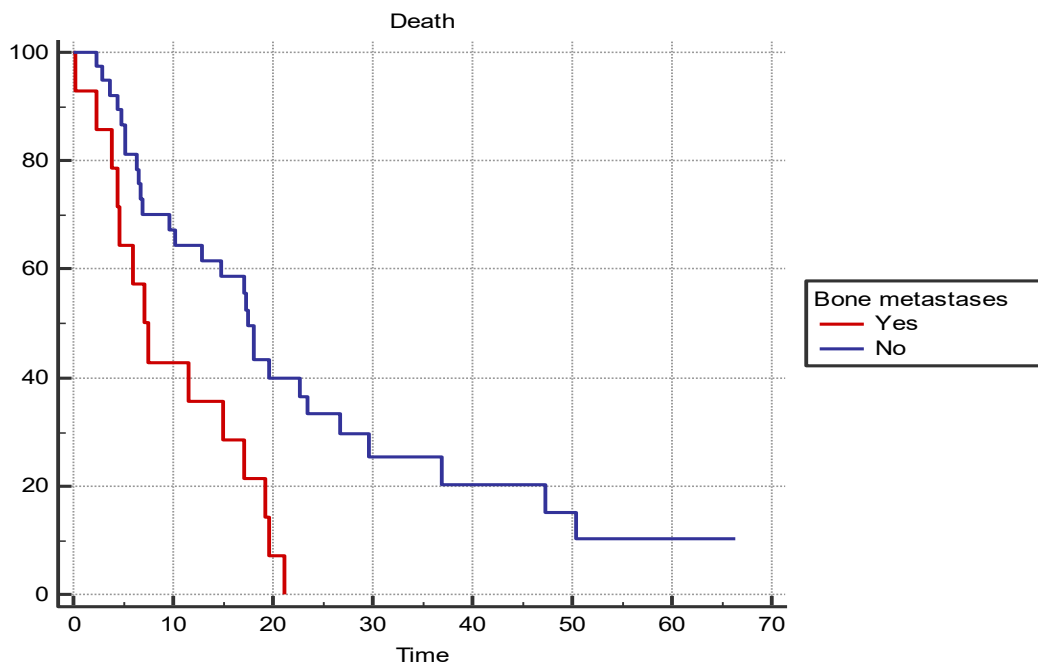


Figura 4.12: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base alla presenza o meno di metastasi ossee.

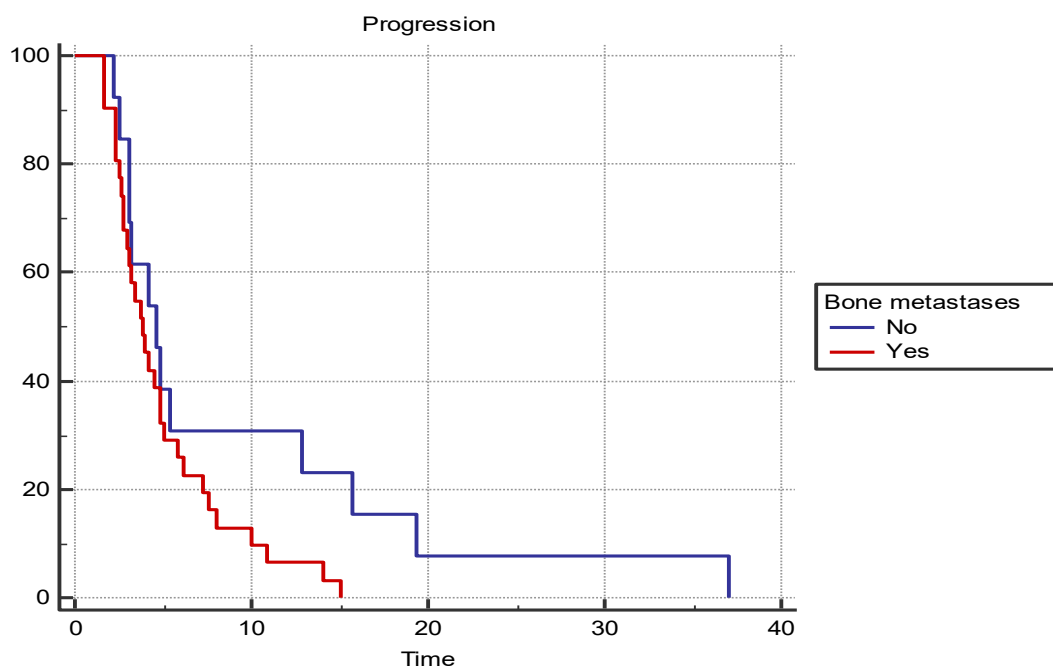


Figura 4.13: Curva di PFS nei pazienti suddivisi in base alla presenza o meno di metastasi ossee.

✓ *Intervento chirurgico sulla neoplasia primitiva*

Anche riguardo l'aver eseguito o meno l'intervento chirurgico di asportazione del tumore primitivo, abbiamo osservato un trend sia in termini di OS che di PFS a favore dei pazienti operati (mOS 17,4 vs 6,9 mesi con $p = 0,0827$; mPFS 4,5 vs 3,1 mesi con $p = 0,0553$).

(Figura 4.14; Figura 4.15)

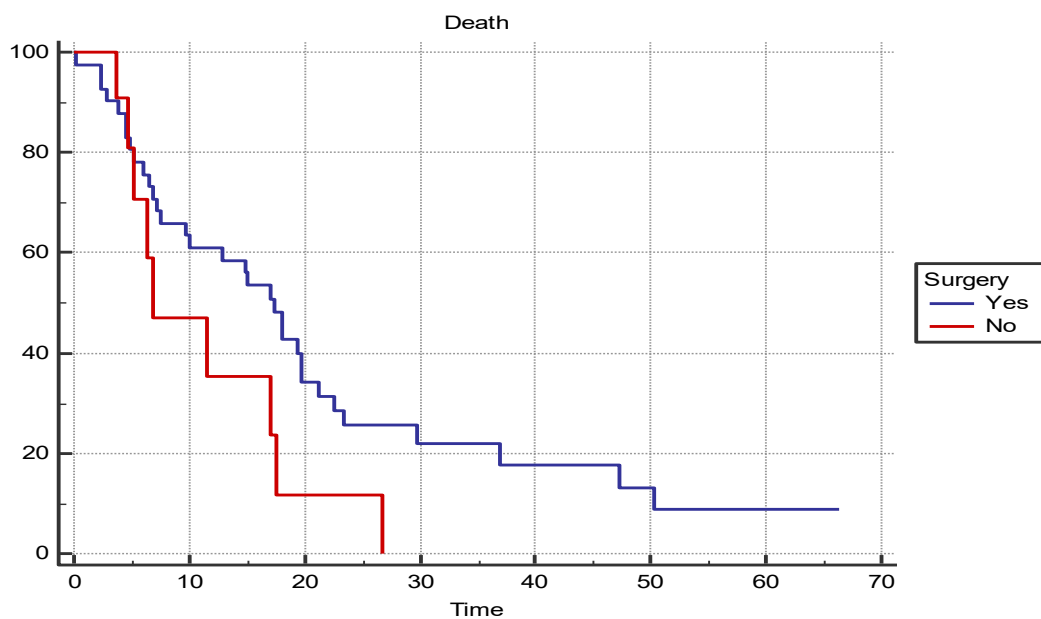


Figura 4.14: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base all'aver eseguito o meno l'intervento chirurgico di asportazione del tumore primitivo

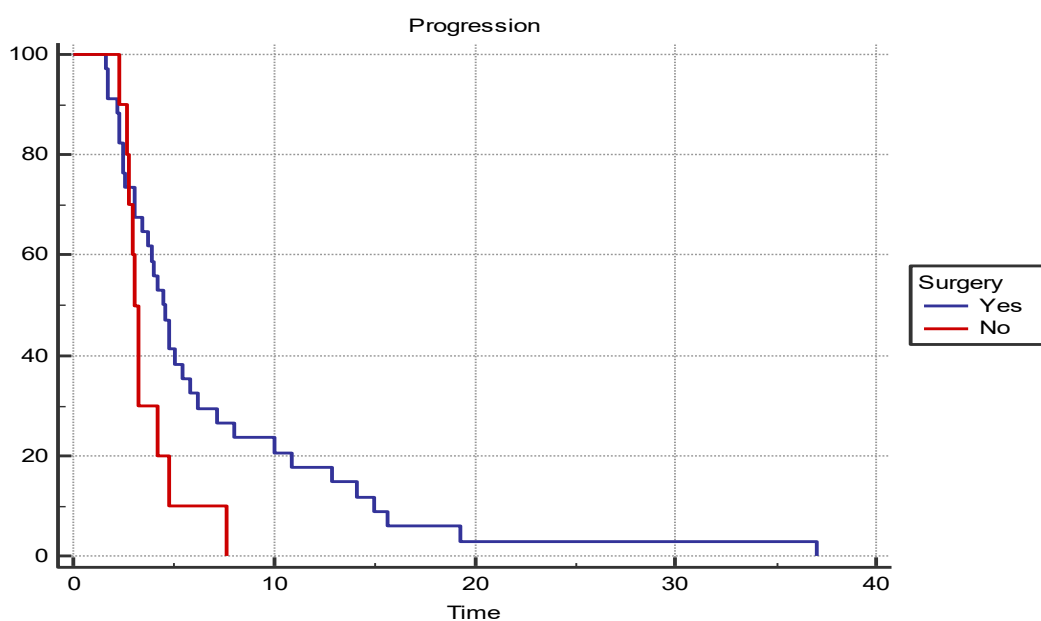


Figura 4.15: Curva di PFS nei pazienti suddivisi in base all'aver eseguito o meno l'intervento chirurgico di asportazione del tumore primitivo.

Nel presente studio è stato inoltre preso in esame il significato prognostico in termini di OS e PFS dei seguenti parametri di laboratorio valutati su prelievo di sangue in tutta la popolazione arruolata:

- ✓ Concentrazione di neutrofili (numero di neutrofili per mm^3)
- ✓ Concentrazione di linfociti (numero di linfociti per mm^3)
- ✓ Rapporto neutrofili/linfociti
- ✓ Concentrazione plasmatica di LDH (in U/L)
- ✓ Emoglobinemia (in g/dl)
- ✓ Natremia (in mEq/l)
- ✓ Albuminemia (in g/dl)
- ✓ Creatininemia (in mg/dl)

Tutte queste variabili sono state valutate all'esordio della malattia metastatica.

Per ognuno dei suddetti parametri, trattandosi di variabili continue, è stata utilizzata la curva/plot ROC al fine di identificare il valore di cut-off che rappresenta il miglior compromesso tra sensibilità e specificità.

Di seguito commentati i risultati che abbiamo ottenuto.

✓ *Concentrazione di neutrofili*

Mediante l'applicazione della curva/plot ROC, è stato scelto il valore di cut-off per classificare i pazienti in due gruppi distinti; come sempre, il cut-off scelto è stato individuato in quello con il migliore indice J di Youden, che rappresenta il miglior compromesso tra sensibilità e specificità del parametro osservato, corrispondente a 7000 neutrofili/ mm^3 .

(Figura 4.16)

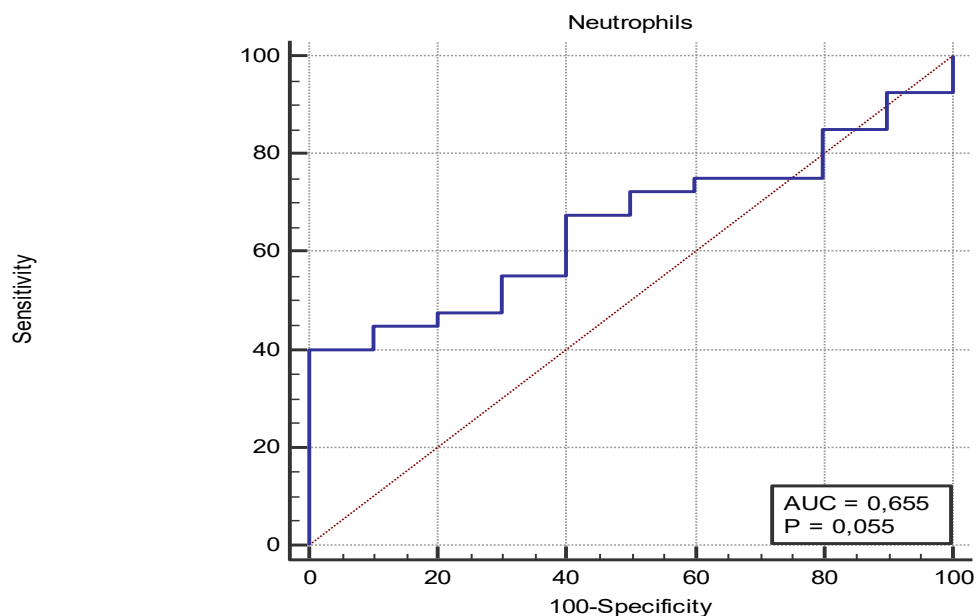


Figura 4.16: Curva ROC per la concentrazione dei neutrofili all'esordio della malattia metastatica

Dall'analisi della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione è emersa una differenza statisticamente significativa in OS, ma non in PFS, a favore del gruppo con neutrofili $\leq 7000/\text{mm}^3$ (mOS 18,0 vs 6,9 mesi, HR = 0,42 con IC 95% 0,19 – 0,92; $p = 0,0299$). (**Figura 4.17**)

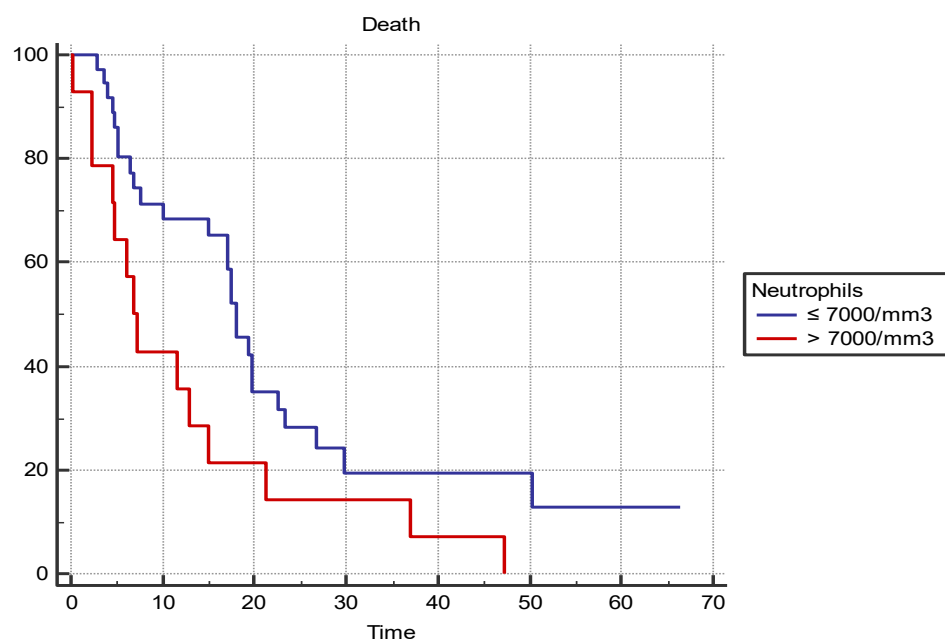


Figura 4.17: Curva di OS nei pazienti con neutrofili $\leq 7000/\text{mm}^3$ vs neutrofili $> 7000/\text{mm}^3$.

✓ *Concentrazione di linfociti*

Mediante l'applicazione della curva/plot ROC, il valore di cut-off per classificare i pazienti in due gruppi distinti caratterizzato da migliore indice J di Youden è risultato 1600 linfociti/mm³. (**Figura 4.18**)

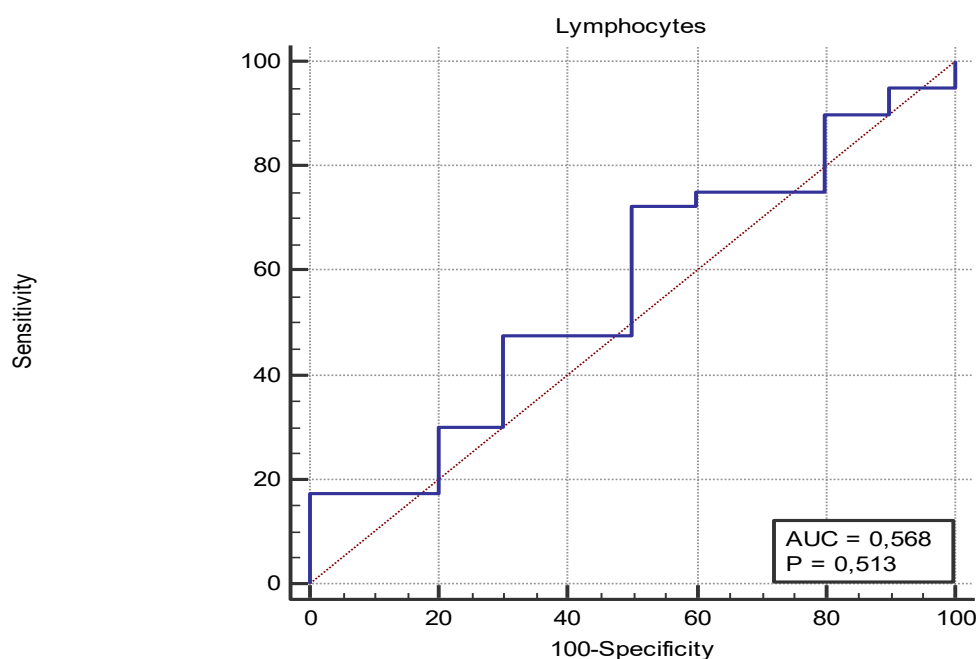


Figura 4.18: Curva ROC per la concentrazione dei linfociti all'esordio della malattia metastatica

Dall'analisi della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione è emersa una differenza statisticamente significativa in OS, ma non in PFS, a favore del gruppo con linfociti > 1600/mm³ (mOS 14,9 vs 26,8 mesi, HR = 0,45 con IC 95% 0,23 – 0,87; $p = 0,0174$). (**Figura 4.19**)

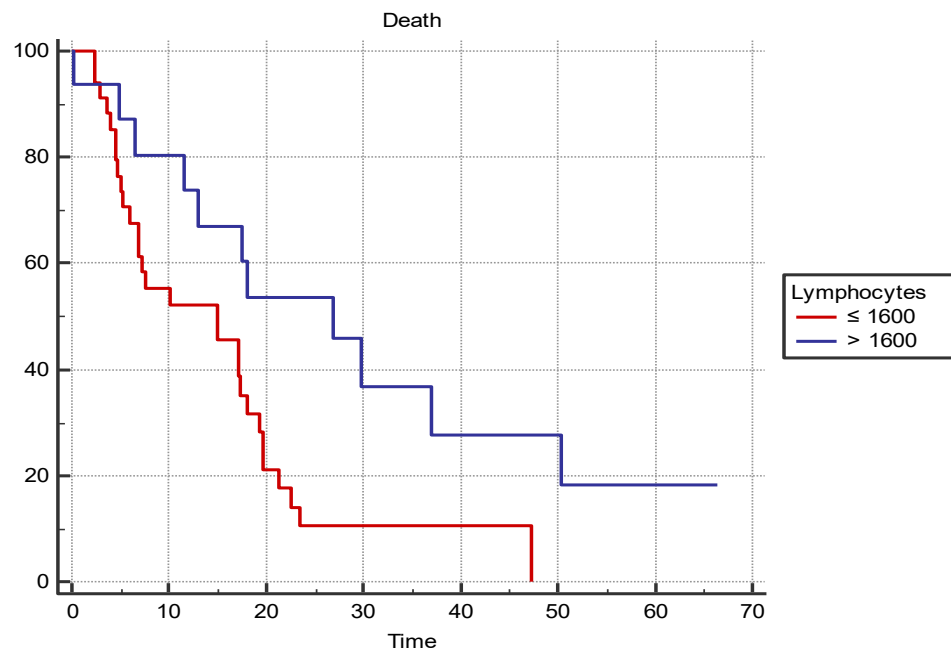


Figura 4.19: Curva di OS nei pazienti con linfociti $\leq 1600/\text{mm}^3$ vs linfociti $> 1600/\text{mm}^3$

✓ *Rapporto neutrofili/linfociti*

Mediante l'applicazione della curva/plot ROC, il valore di cut-off per classificare i pazienti in due gruppi distinti caratterizzato da migliore indice J di Youden è risultato pari a 3.

(Figura 4.20)

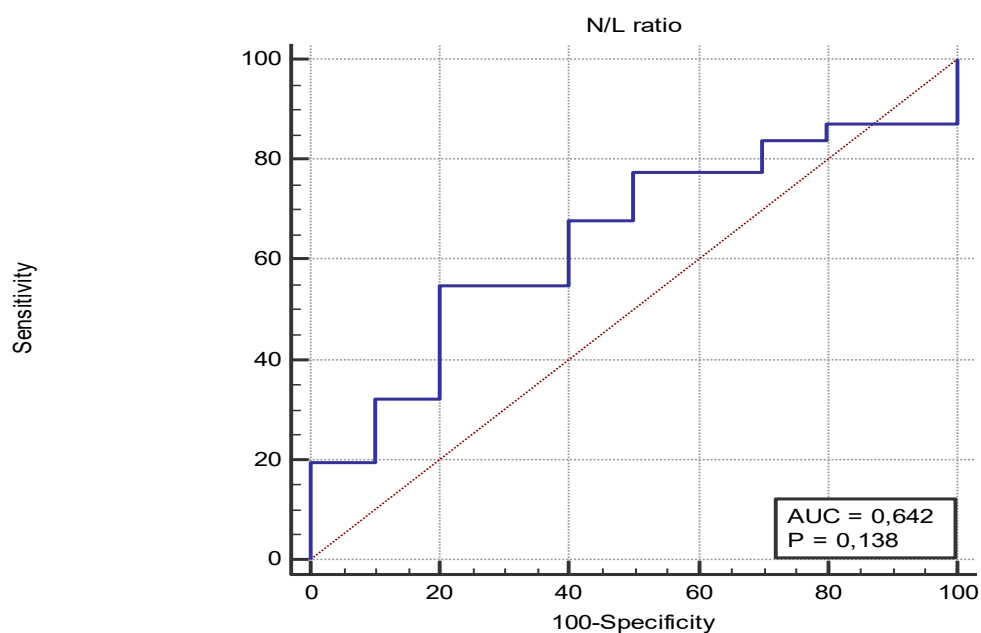


Figura 4.20: Curva ROC per il rapporto neutrofili/linfociti all'esordio della malattia metastatica.

Anche riguardo il rapporto neutrofili linfociti (N/L) abbiamo osservato un vantaggio in termini di OS, ma non di PFS, a favore dei pazienti con $N/L < 3$ (mOS 18,0 vs 7,5 mesi, HR = 0,48 con IC 95% 0,24 – 0,99; $p = 0,0473$). (**Figura 4.21**)

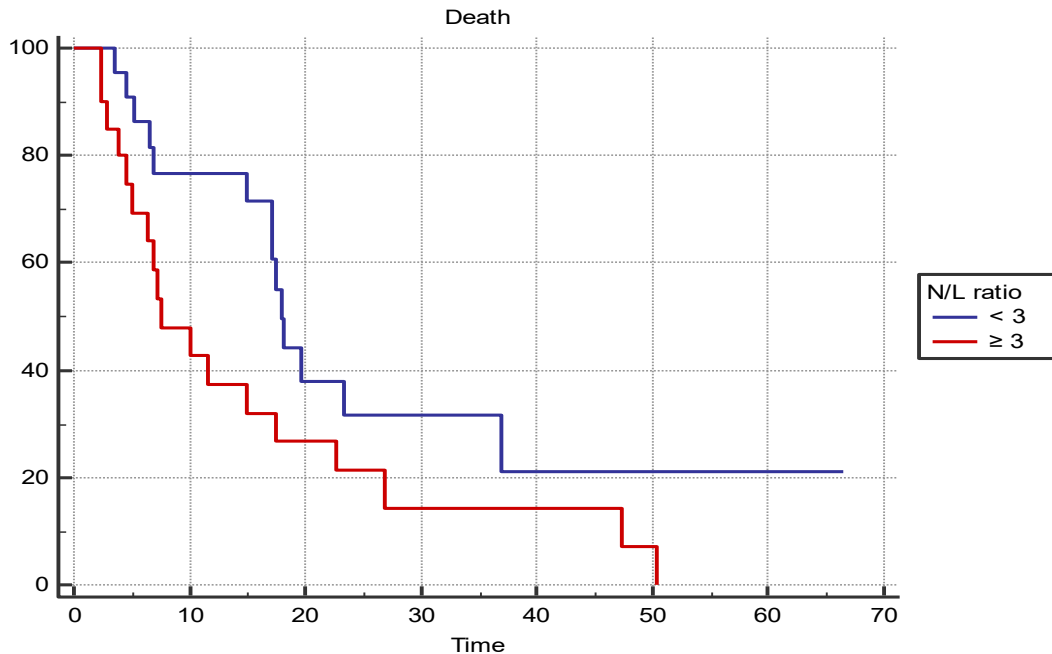


Figura 4.21: Curva OS nei pazienti suddivisi in base a $N/L < 3$ vs $N/L \geq 3$

✓ Concentrazione plasmatica LDH

Mediante l'applicazione della curva/plot ROC, è stato scelto il valore di cut-off per classificare i pazienti in due gruppi distinti; come sempre, il cut-off scelto è stato individuato in quello con il migliore indice J di Youden, che rappresenta il miglior compromesso tra sensibilità e specificità del parametro osservato, corrispondente a 180 U/l. (**Figura 4.22**)

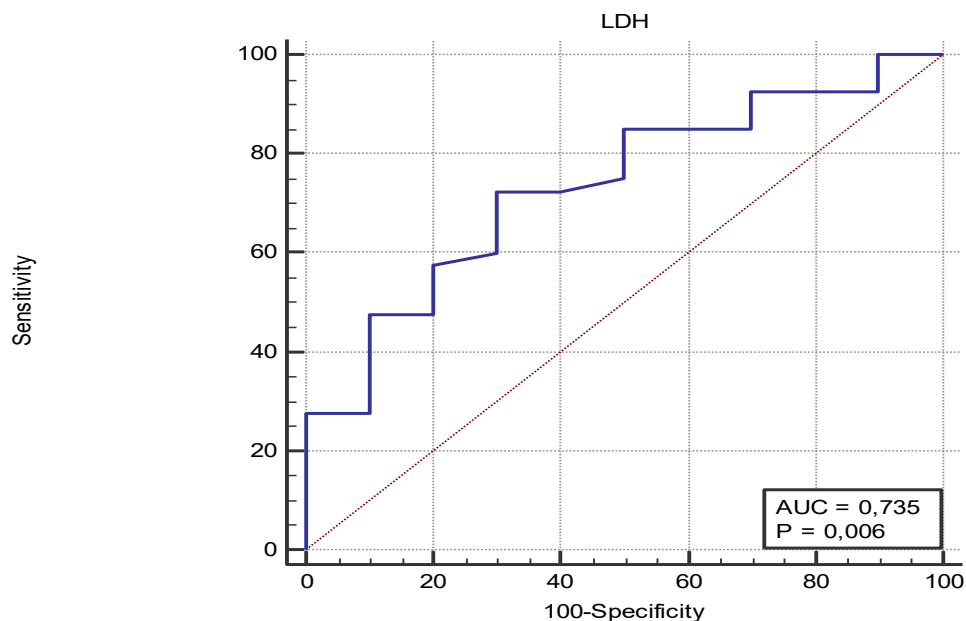


Figura 4.22: Curva ROC per la concentrazione plasmatica di LDH all'esordio della malattia metastatica

Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa in termini di OS, ma non di PFS, a favore del gruppo che, all'inizio della prima linea, presentava una concentrazione plasmatica di LDH < 180 U/l (mOS 22,6 mesi vs 7,5 mesi, HR = 0,45 con IC 95% 0,24 – 0,85; $p = 0,0145$). (**Figura 4.23**)

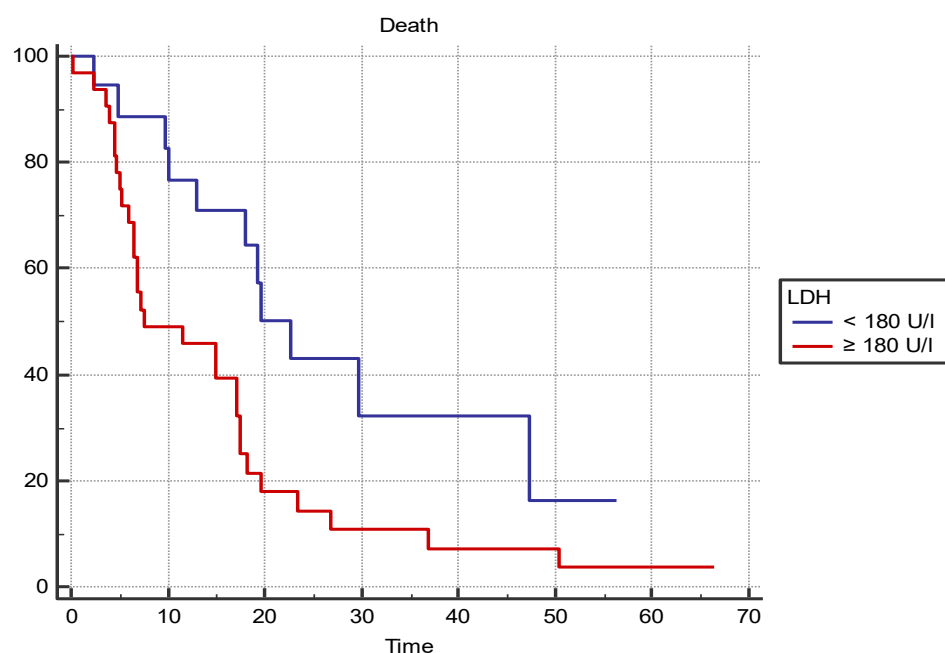


Figura 4.23: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base a LDH < 180 U/l vs LDH ≥ 180 U/l

✓ *Natremia (in mEq/l)*

Mediante l'applicazione della curva/plot ROC, il valore di cut-off per classificare i pazienti in due gruppi distinti caratterizzato da migliore indice J di Youden è risultato 139 mEq/l.

(Figura 4.24)

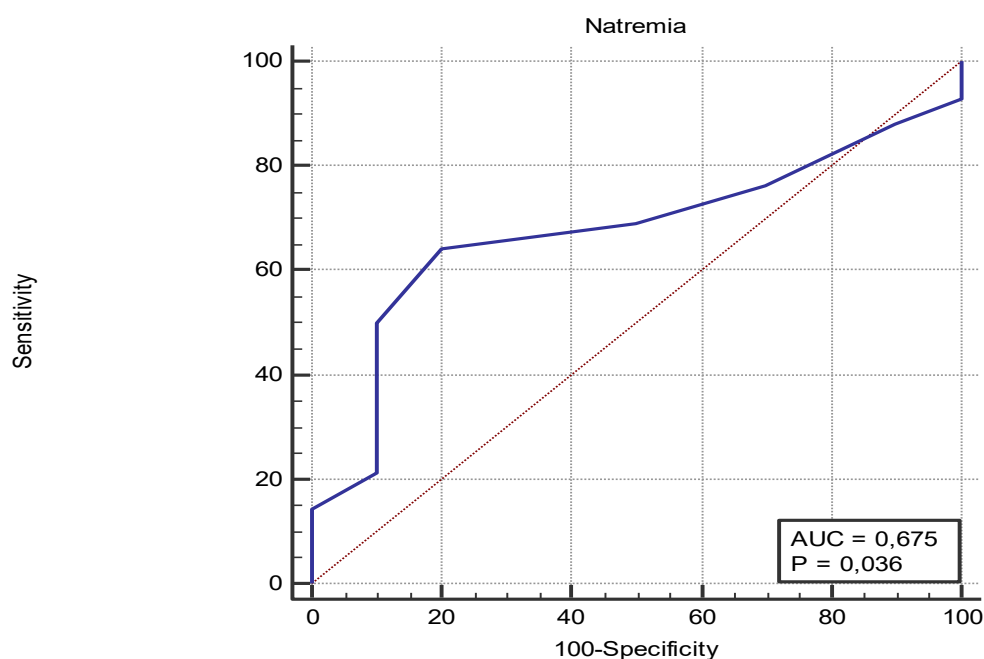


Figura 4.24: Curva ROC per la natremia all'esordio della malattia metastatica

Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa in termini di OS, ma non di PFS, a favore del gruppo che, all'inizio della prima linea, presentava una natremia > 139 U/l (mOS 19,7 mesi vs 7,2 mesi, HR = 0,41 con IC 95% 0,22 – 0,77; $p = 0,0054$). **(Figura 4.25)**

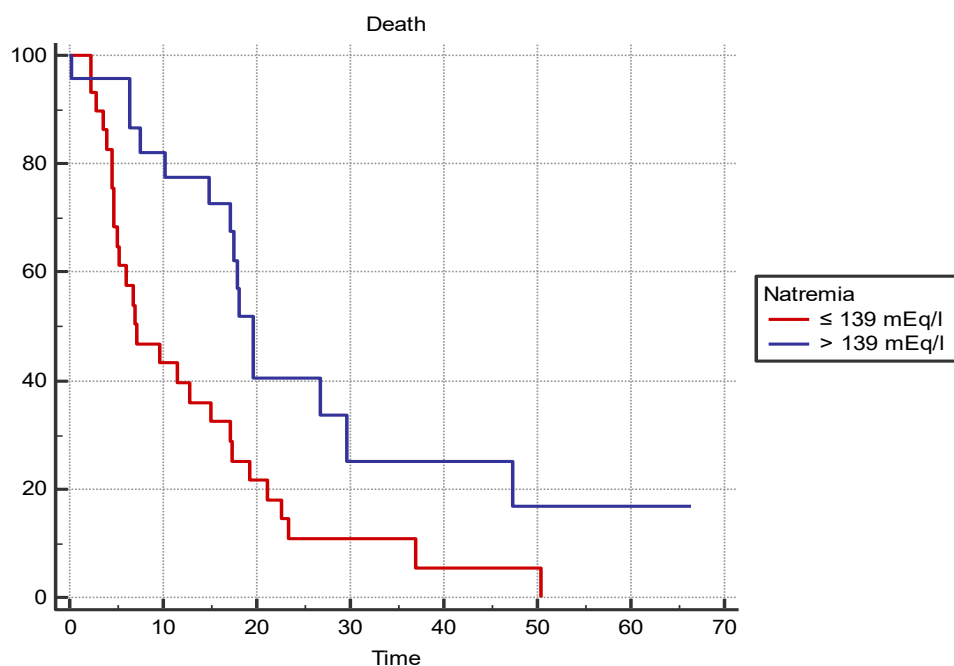


Figura 4.25: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base a natremia ≤ 139 mEq/l vs natremia > 139 mEq/l

✓ Emoglobinemia

Riguardo la concentrazione di emoglobina all'esordio della malattia metastatica, non sono emerse differenze in OS né in PFS suddividendo i pazienti in base al valore di cut-off identificato mediante l'applicazione della curva/plot ROC (emoglobina < 11 g/dl vs emoglobina $11 \geq$ g/dl).

✓ Albuminemia

Mediante l'applicazione della curva/plot ROC, il valore di cut-off per classificare i pazienti in due gruppi distinti caratterizzato da migliore indice J di Youden è risultato 3,5 g/dl.

(Figura 4.26)

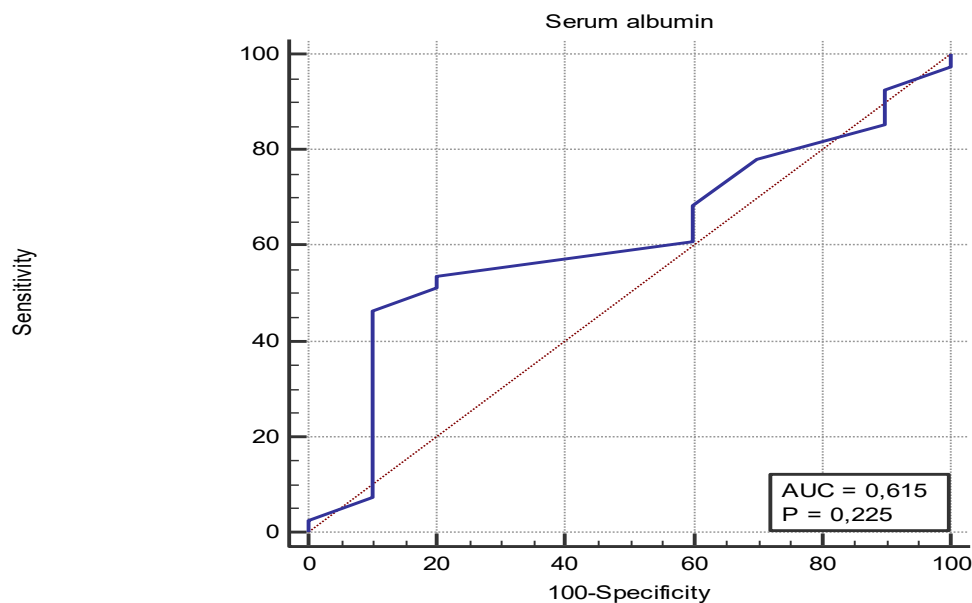


Figura 4.26: Curva ROC per l'albuminemia all'esordio della malattia metastatica

Riguardo l'albuminemia all'esordio della malattia metastatica, abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa sia in termini di OS che di PFS, a favore dei pazienti con albuminemia $> 3,5$ g/dl vs albuminemia $\leq 3,5$ g/dl (mOS 19,3 vs 6,0 mesi, HR = 0,29 con IC 95% 0,14 – 0,60; $p = 0,0008$; mPFS 5,1 vs 3,1 mesi, HR = 0,36 con IC 95% 0,18 – 0,74; $p = 0,0054$). (**Figura 4.27; Figura 4.28**)

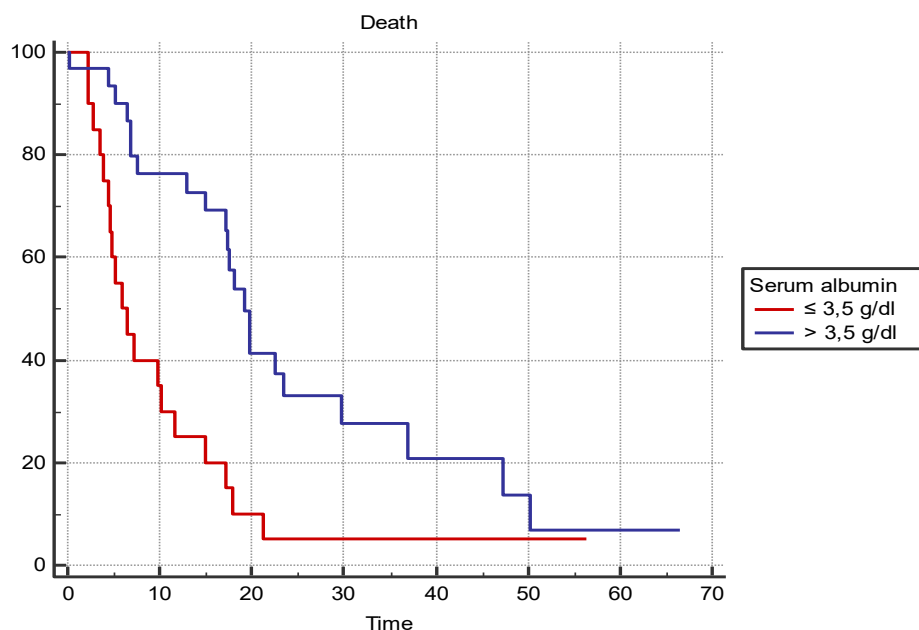


Figura 4.27: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base ad albuminemia $\leq 3,5$ g/dl vs albuminemia $> 3,5$ g/dl.

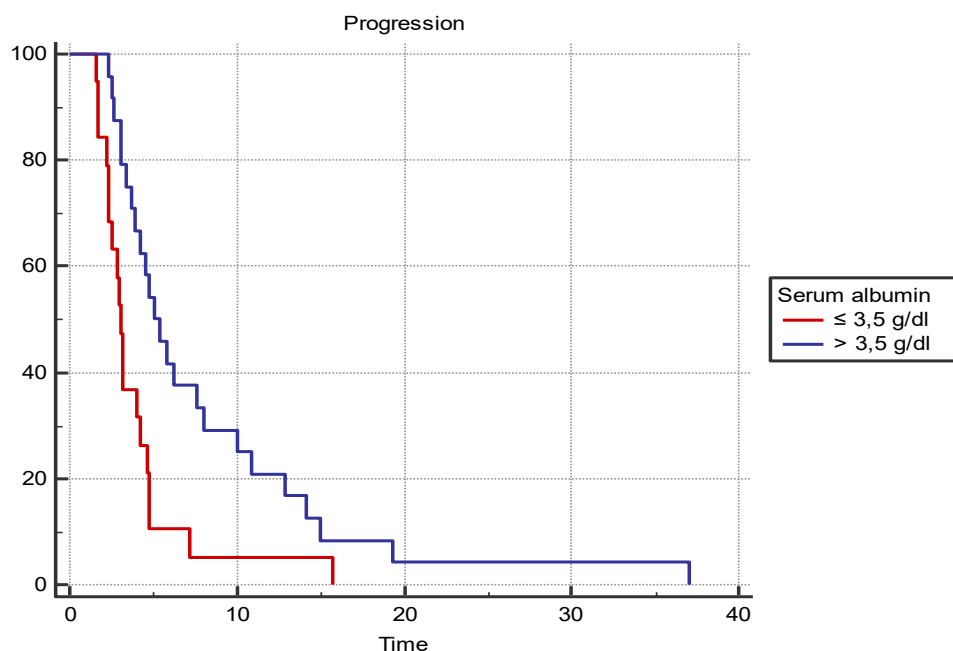


Figura 4.28: Curva di PFS nei pazienti suddivisi in base ad albuminemia $\leq 3,5$ g/dl vs albuminemia $> 3,5$ g/dl.

✓ Creatininemia

Riguardo la creatinemia all'esordio della malattia metastatica, non sono emerse differenze in OS né in PFS suddividendo i pazienti in base al valore di cut-off identificato mediante l'applicazione della curva/plot ROC (creatininemia $< 1,30$ mg/dl vs creatininemia $\geq 1,30$ mg/dl).

Al fine di approfondire l'impatto prognostico di questi parametri di laboratorio, i pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi in base alla presenza di nessuno, uno, due o almeno 3 variabili laboratoristiche a significato prognostico sfavorevole ($N/L \geq 3$, $LDH \geq 180$ U/l, $natremia \leq 139$ mEq/l, $albuminemia \leq 3,5$ g/dl). Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa in termini di OS, ma non di PFS, a favore dei pazienti con nessun fattore di rischio (mOS 22,6 mesi) vs un fattore di rischio (mOS 7,5 mesi) vs due fattori di rischio (mOS 2,8 mesi) vs almeno tre fattori di rischio (mOS 2,8 mesi), con HR per OS (nessun

fattore di rischio vs almeno 3 fattori di rischio) = 0,07 con IC 95% 0,003 – 1,42; $p < 0,0001$).

(Figura 4.29)

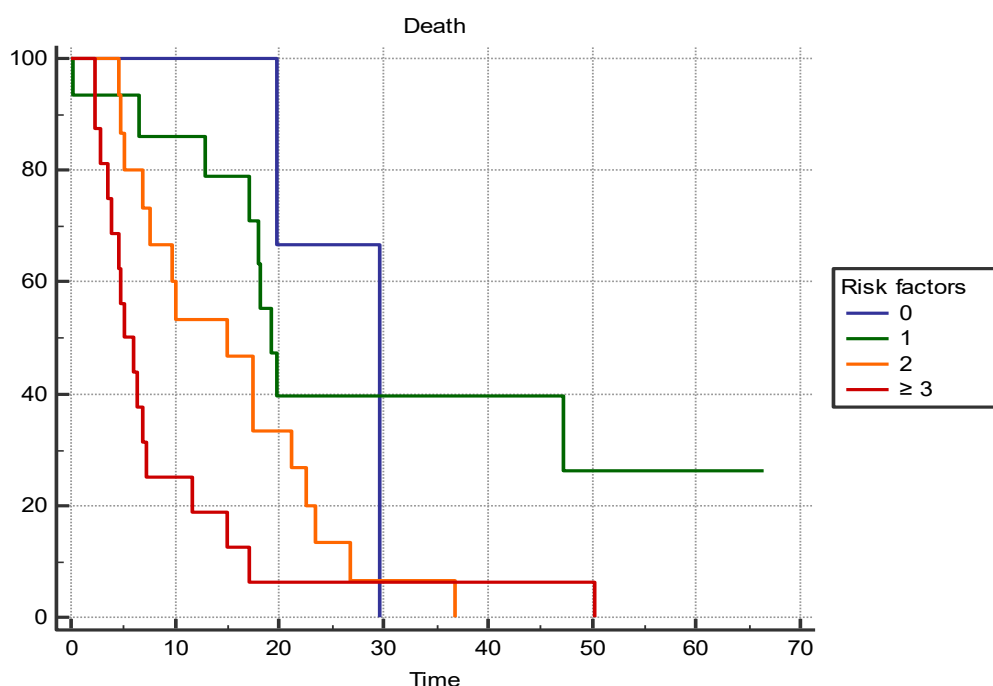


Figura 4.29: Curva di OS nei pazienti suddivisi in base al numero di fattori di rischio laboratoristici

Per l'analisi multivariata abbiamo considerato come variabili indipendenti:

- ✓ Il genere
- ✓ Il PS secondo ECOG alla diagnosi della malattia metastatica
- ✓ L'abitudine tabagica all'esordio della malattia metastatica
- ✓ La presenza di metastasi epatiche alla diagnosi della malattia metastatica
- ✓ La presenza di metastasi ossee alla diagnosi della malattia metastatica
- ✓ La concentrazione di neutrofili all'esordio della malattia metastatica
- ✓ La concentrazione di linfociti all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Il rapporto neutrofili/linfociti
- ✓ La concentrazione plasmatica di LDH all'esordio della malattia metastatica
- ✓ La natremia all'esordio della malattia metastatica
- ✓ L'albuminemia all'esordio della malattia metastatica

Dall'analisi multivariata è emerso che, tra i parametri valutati e sopramenzionati, il performance status ($p = 0,0018$), il valore dell'LDH ($p = 0,0250$) e la concentrazione dei linfociti ($p = 0,0340$) valutati all'esordio della malattia metastatica sono risultati in grado di influenzare significativamente l'OS nella nostra casistica.

Il rapporto N/L ($p = 0,0293$), la natremia ($p = 0,0044$) e la concentrazione dei linfociti ($p = 0,0037$) valutati alla diagnosi della malattia metastatica, invece, sono risultati fattore prognostico indipendente in grado di influenzare significativamente la PFS.

V. Discussione

Il carcinoma della vescica rappresenta la forma più frequente di tumore uroteliale, in Italia rappresenta il quarto tumore più frequentemente diagnosticato nel sesso maschile e il quinto nella popolazione generale.

Nel 70% dei casi il tumore è superficiale, non infiltrante la tonaca muscolare (*NMIBC*) al momento della diagnosi, e per questo la resezione transuretrale vescicale (*TURBT*) rappresenta il trattamento standard di prima linea, anche se nel 10%-15% dei casi queste neoplasie diventano infiltranti in un secondo momento.

Il restante 30% delle neoplasie uroteliali si presentano, al momento della diagnosi, già infiltranti la tonaca muscolare (*MIBC*) e questo cambia radicalmente la gestione terapeutica in quanto rende necessario un trattamento radicale che include la cistectomia, radioterapia, chemioterapia.

Il carcinoma uroteliale è un tumore chemiosensibile, il cui trattamento si basa su una combinazione di farmaci citotossici: lo schema cisplatino e gemcitabina (GC) e lo schema methotrexate, vinblastina, adriamicina e cisplatino (M-VAC); nei pazienti di età avanzata o “unfit” per il cisplatino, quest’ultimo viene sostituito con carboplatino. I due schemi di trattamento hanno dimostrato pari efficacia sia in termini di PFS, di OS, e di tasso di risposta ma tossicità differenti: lo schema M-VAC si associa a tossicità di grado G3-G4, in particolare tossicità ematologica (anemia, trombocitopenia, neutropenia di grado 3-4, febbre neutropenica, sepsi neutropenica), tossicità epatica e mucosite di grado 3-4. Questo rapporto beneficio rischio ha cambiato lo standard di cura per i pazienti con tumore della vescica localmente avanzato e metastatico da MVAC a GC.^[32]

Analogamente a quanto affermato precedentemente, lo schema maggiormente utilizzato nel nostro studio, nei pazienti con tumore uroteliale metastatico è stato lo schema carboplatino e gemcitabina, somministrato a 36 pazienti su 52 (pari al 69,2%) che hanno mostrato un

tasso di risposta complessiva pari al 36,5% di cui 28,8% una risposta parziale mentre 7,7% una risposta completa.

Secondo la letteratura ^[32] le percentuali di risposta alla chemioterapia con lo schema GC sarebbero leggermente diverse, in particolare il tasso di risposta complessivo risulterebbe pari al 49,4%, con risposta completa del 12,2 % e una risposta parziale del 37,2%.

Nonostante le percentuali di risposta siano relativamente elevate rispetto ad altri tumori solidi trattati con farmaci citotossici, da vari studi è emerso che la durata della risposta della malattia metastatica è generalmente breve: lo schema GC mostra una OS (Overall Survival) di soli 14 mesi e una PFS (Progression Free Survival) di 7,7 mesi; lo schema M-VAC invece mostra una mOS di 15,2 mesi e una progressione libera da malattia di 8,3 mesi.^[38,39]

Nel nostro studio i valori di mPFS e mOS sono risultati rispettivamente pari a 4 mesi (range tra 1 e 37 mesi) e 17,1 mesi. Possiamo ipotizzare che i dati che abbiamo ottenuto siano diversi rispetto alla letteratura in quanto il nostro campione non è stato trattato in modo omogeneo con una linea di terapia, infatti, il 69,2% ha ricevuto carboplatino e gemcitabina in prima linea, mentre la combinazione cisplatino e gemcitabina è stata somministrata solo a 6 pazienti (11,5%).

Tuttavia in uno studio giapponese dove sono stati arruolati 228 pazienti (131 trattati con GC e con M-VAC), la mOS è risultata 17 mesi.^[40]

Nel presente studio abbiamo inoltre preso in esame il significato prognostico e/o predittivo di risposta dei seguenti parametri in tutta la popolazione arruolata:

- ✓ Genere
- ✓ Intervento chirurgico di asportazione del tumore primitivo
- ✓ Abitudine tabagica all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Età all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Performance status (PS secondo ECOG) all'esordio della malattia metastatica

- ✓ Timing di comparsa delle metastasi a distanza (sincrone o metacrone)
- ✓ Presenza di metastasi epatiche all'esordio della malattia metastatica
- ✓ Presenza di metastasi ossee all'esordio della malattia metastatica

Nel nostro studio il genere rappresenta un fattore prognostico importante in quanto sono state dimostrate differenze statisticamente significative in termini di progressione libera da malattia mediana a favore del sesso maschile rispetto al sesso femminile (mPFS 4,8 mesi vs 3,2 mesi rispettivamente); non sono state riscontrate invece differenze in termini di sopravvivenza mediana.

Quanto emerso nel nostro studio non trova conferma unanime in letteratura: sono diversi gli studi che hanno analizzato la possibile presenza di una differenza in termini di mOS tra i due generi ma i risultati sono discordanti.

Uno studio giapponese^[40] infatti ha osservato una sopravvivenza mediana (mOS) maggiore nelle pazienti di sesso femminile con carcinoma uroteliale metastatico rispetto al sesso maschile; un altro studio invece^[41] non ha evidenziato alcuna differenza nelle distribuzioni di sopravvivenza tra pazienti maschi e femmine, sostenendo tuttavia che queste non possano essere totalmente escluse.

Tuttavia vari studi sostengono che la prognosi del carcinoma uroteliale in una donna sia di gran lunga peggiore rispetto all'uomo, infatti mentre gli uomini hanno maggiori probabilità di sviluppare il cancro alla vescica, le donne presentano generalmente una malattia più avanzata e hanno esiti oncologici peggiori.^[42]

Per quanto riguarda l'abitudine tabagica all'esordio della malattia metastatica, è stata osservata nel nostro studio una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza mediana, a favore dei non fumatori (mOS 47,3 mesi) rispetto agli ex fumatori (mOS 10,1 mesi) e ai fumatori (mOS 6,5 mesi), mentre non sono state ritrovate differenze in termini di progressione libera da malattia.

Gli studi presenti in letteratura rafforzano questa evidenza, mostrando per l'appunto, un incremento significativamente elevato della mOS per i pazienti non fumatori ed ex fumatori, considerati insieme, rispetto ai fumatori (51,6 vs 15,6 mesi; $p = 0,04$).^[7]

Ad oggi però un ridotto numero di lavori ha studiato la correlazione appena descritta.

Un altro dato molto importante emerso dal nostro studio riguarda il timing di intervento chirurgico sulla neoplasia primitiva. È emerso che i pazienti sottoposti a intervento chirurgico di resezione della lesione primaria presentano mOS e mPFS migliori rispetto ai pazienti non operati. (mOS 17,4 vs 6,9; mPFS 4,5 vs 3,1). Uno studio conferma questo beneficio riscontrato sia in termini di mOS che di mPFS ^[40], ma attualmente in letteratura sono presenti pochi studi su questo ambito.

Dal nostro studio emerge anche come la presenza di metastasi viscerali, in particolare a livello epatico e scheletrico, sia un fattore prognostico negativo associato a mOS sfavorevole in quanto nei pazienti con metastasi epatiche all'esordio della malattia metastatica la mOS era 18,1 mesi vs 9,7 mesi di chi non le presentava. È stata inoltre evidenziata una differenza statisticamente significativa in termini di mOS a favore del gruppo che, all'inizio della prima linea, non presentava metastasi ossee, rispetto a chi le presentava (mOS 17,5 mesi vs 7,2 mesi).

Uno studio^[65] ha confermato questi dati, in particolare ha sottolineato che la mOS in chi non aveva metastasi al fegato risultava pari a 14,9 mesi mentre coloro che presentavano metastasi al fegato avevano una sopravvivenza di 7,8 mesi. Per quanto riguarda le metastasi ossee il beneficio in termini di mOS è risultato pari a 5,6 mesi a favore di chi non presentava questa sede di metastasi.^[65]

Il performance status all'esordio della malattia metastatica rappresenta un importante fattore prognostico in quanto, nel nostro studio, è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa, sia in termini di progressione libera da malattia che di sopravvivenza mediana,

in relazione alla condizione clinica del paziente: è stata dimostrata infatti una sopravvivenza mediana di 22,6 mesi nei pazienti con performance status pari a zero, una mOS di 7,5 mesi nei pazienti con performance status pari a 1 e una mOS di 2,8 mesi nei pazienti con performance status pari a 2.

Questi dati sono concordi a quelli presenti in letteratura infatti uno studio, condotto su 178 pazienti con carcinoma uroteliale metastatico,^[65] ha evidenziato, in pazienti con $PS \leq 1$ una sopravvivenza mediana di 14,8 mesi mentre in pazienti con $PS \leq 2$ una mOS pari a 5,23 mentre nei pazienti con PS pari a 0 una mOS di 18 mesi.

Un ulteriore lavoro^[40], condotto in Giappone, ha confermato quanto emerso dal nostro studio, dimostrando sopravvivenze sovrapponibili, in quanto pazienti con PS secondo ECOG ≥ 1 avevano mOS di 8 mesi mentre pazienti con ECOG = 0 avevano mOS di 19 mesi.

Nel presente studio è stato analizzato anche il ruolo prognostico dei parametri laboratoristici in termini di mOS e mPFS per quanto riguarda il carcinoma uroteliale. Tra i parametri di laboratorio sono stati valutati:

- ✓ La concentrazione di neutrofili (numero di neutrofili per mm^3)
- ✓ La concentrazione di linfociti (numero di linfociti per mm^3)
- ✓ Il rapporto neutrofili/linfociti
- ✓ La concentrazione plasmatica di LDH (in U/L)
- ✓ L'emoglobinemia (in g/dl)
- ✓ La natremia (in mEq/l)
- ✓ L'albuminemia (in g/dl)
- ✓ La creatinemia (in mg/dl)

Tutte queste variabili sono state valutate all'esordio della malattia metastatica tramite semplice prelievo di sangue periferico.

Abbiamo osservato come la concentrazione di neutrofili, dei linfociti e il rapporto N/L, valutati all'esordio della malattia metastatica, sono risultati in grado di influenzare significativamente l'OS nella nostra casistica.

In particolare abbiamo osservato come un alto rapporto neutrofili/linfociti (cutoff > 3) si associ a una sopravvivenza mediana peggiore (mOS 7,5 mesi vs 18,0 mesi).

Quanto emerso trova riscontro in letteratura, in uno studio infatti condotto su 280 pazienti con malattia uroteliale metastatica, è stato osservato come un alto rapporto neutrofili-linfociti sia associato a scarsa sopravvivenza mediana, in particolare i pazienti con NLR > 3 mostravano una mOS pari a 7,3 mesi mentre i pazienti con NLR < 3 una mOS di 13,4 mesi.^[44]

Questo studio, oltre a confermare i dati emersi dal nostro lavoro, aggiunge anche una differenza significativa tra le due coorti di pazienti in termini di sopravvivenza libera da progressione in quanto pazienti con NLR < 3 hanno mostrato una mPFS di 7,6 mesi vs 4,8 mesi nei pazienti con NLR > 3.^[44]

Il rapporto Neutrofili/Linfociti come fattore laboratoristico predittivo e prognostico, è stato evidenziato anche per altri tumori maligni, come il tumore della prostata e del colon-retto metastatico.

In pazienti con carcinoma della prostata metastatico, trattati con docetaxel di prima linea,^[67] il NLR è risultato strettamente correlato all'mOS: un NLR < 3 sembra essere associato infatti a un rischio inferiore di mortalità. Nell'analisi Kaplan- Meier, l'mOS risultava migliore nei pazienti con NLR < 3 rispetto ai pazienti con NLR più elevato (mOS 18,3 mesi vs 14,4 mesi). Anche nei pazienti con carcinoma del colon retto avanzato è stata valutata l'mOS dei pazienti in base al NLR e i risultati sono concordi a quelli emersi nel nostro studio in quanto, pazienti con NLR basso (cutoff 5) avevano una sopravvivenza mediana di 19,1 mesi rispetto ai pazienti con NLR elevato che mostravano mOS 11,3 mesi.^[68]

Da questi dati emerge pertanto come NLR, uno degli indicatori più comuni dello stato infiammatorio nei pazienti con cancro, sia un predittore indipendente di beneficio clinico, progressione e sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chemioterapia per carcinoma avanzato/metastatico, permettendo di identificare i pazienti meno responsivi alla chemioterapia e quelli a più alto rischio di progressione e morte.

Possiamo quindi concludere che un rapporto neutrofili/linfociti < 3 rappresenti un fattore prognostico positivo in quanto correlato a un elevato numero di linfociti fondamentali per l'immunosorveglianza del tumore; diversamente un valore elevato si associa a progressione tumorale attraverso l'aumento della pro-crescita e dei fattori pro-angiogenetici associati a riduzione della sorveglianza tumorale mediata dai linfociti.^[46]

Per quanto riguarda la concentrazione linfocitaria all'esordio della malattia metastatica, in letteratura non sono presenti studi che valutano la correlazione tra linfociti e mOS ma in uno studio condotto su pazienti con carcinoma uroteliale muscolo-invasivo sottoposti a cistectomia in seguito a NAC,^[43] emerge infatti come una conta linfocitaria elevata sembra correlata a risposta patologica completa (pCR) e quindi a maggior chemiosensibilità: dei 55 pazienti arruolati sottoposti a intervento chirurgico con follow up mediano di 32 mesi dalla diagnosi, 17 pazienti (31%) hanno raggiunto pCR (risposta completa) e 13 di questi (87%) erano ancora vivi al momento del follow up.

Il ruolo prognostico della concentrazione linfocitaria è stato valutato invece in pazienti con carcinoma renale metastatico in cui, in maniera retrospettiva, è stata valutata una possibile correlazione tra linfocitosi e sopravvivenza globale. Questo studio ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di morte in pazienti con valore di linfociti elevato dimostrando come il monitoraggio della conta linfocitaria rappresenti un biomarcatore predittivo di sopravvivenza globale.^[63]

Nel nostro studio emerge anche una differenza statisticamente significativa in termini di mOS a favore del gruppo che, all'inizio della prima linea di chemioterapia, presentava concentrazione plasmatica di LDH < 180 U/l (mOS 22,6 mesi vs 7,5 mesi). Questa differenza trova conferma in letteratura in quanto uno studio^[40], condotto su pazienti con carcinoma uroteliale metastatico, è stata riscontrata una sopravvivenza mediana peggiore (10 mesi nei pazienti con LDH > 200 U/l e una mOS di 20 mesi nei pazienti con LDH < 200 U/l).

Per quanto riguarda la natremia invece, nel nostro studio emerge una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza mediana nei pazienti che, all'inizio della prima linea, presentavano natremia > 139 U/l (mOS 19,7 mesi vs 7,2 mesi). In letteratura non sono stati condotti studi di possibile associazione col carcinoma uroteliale metastatico ma, lavori condotti in pazienti con carcinoma renale a cellule chiare mostrano come la concentrazione plasmatica di sodio abbia un valore prognostico: in particolare i pazienti con iponatremia avevano una sopravvivenza globale mediana di soli 5,5 mesi mentre i pazienti con valori normali di sodio al basale avevano sopravvivenza mediana di 18,6 mesi.^[45] Questo studio conferma quindi il ruolo predittivo del sodio sierico basale sia in termini di sopravvivenza mediana che di risposta terapeutica e pertanto, vista la sua facile misurazione, potrebbe rappresentare un fattore prognostico in grado di stratificare il paziente in gruppi di rischio al fine di impostare la terapia più adeguata.

Nel nostro studio, per quanto riguarda la concentrazione di albumina all'esordio della malattia metastatica sono emersi risultati interessanti in quanto è stata osservata una differenza statisticamente significativa sia in termini di OS che di PFS, a favore dei pazienti con albuminemia $> 3,5$ g/dl vs albuminemia $\leq 3,5$ g/dl (mOS 19,3 vs 6,0 mesi; mPFS 5,1 vs 3,1 mesi). Anche in questo caso, pur non essendo presenti studi che valutano in maniera diretta la correlazione tra albuminemia e prognosi di pazienti con carcinoma uroteliale

metastatico, i dati presenti in letteratura sembrano confermare quanto emerso dal nostro studio.

In letteratura sono presenti però studi che valutano l'impatto della concentrazione di albumina pre intervento chirurgico radicale sulla sopravvivenza globale e specifica per tumore.^[64] per quanto riguarda la coorte di pazienti con concentrazione di albumina < 3,5 g/dl la mOS è risultata pari al 41% mentre nella corte di pazienti con livelli di albumina > 3,5 g/dL la sopravvivenza globale è risultata pari al 56%. I tassi di complicanze erano significativamente più alti nella coorte con albumina bassa rispetto a quelli con albumina normale (87% vs 65%).

Questa relazione risulta invece chiara in pazienti con carcinoma renale metastatico^[45] in quanto pazienti con bassa concentrazione di albumina mostrano una mOS di 8,9 mesi vs 21,8 mesi dei pazienti con albumina normale. In questo studio non è stata osservata differenza significativa in termini di PFS.^[45]

In conclusione dall'analisi multivariata è emerso che, tra i parametri valutati e sopramenzionati, il performance status ($p = 0,0018$), il valore dell'LDH ($p = 0,0250$) e la concentrazione dei linfociti ($p = 0,0340$) valutati all'esordio della malattia metastatica sono risultati in grado di influenzare significativamente l'OS nella nostra casistica.

Il rapporto N/L ($p = 0,0293$), la natremia ($p = 0,0044$) e la concentrazione dei linfociti ($p = 0,0037$) valutati alla diagnosi della malattia metastatica, invece, sono risultati fattore prognostico indipendente in grado di influenzare significativamente la PFS.

Al fine di approfondire l'impatto prognostico dei parametri clinici e laboratoristici sopramenzionati, abbiamo suddiviso i pazienti in 4 gruppi, al fine di realizzare uno score in base alla presenza di nessuno, uno, due o almeno tre fattori di rischio a significato prognostico sfavorevole ($N/L \geq 3$, $LDH \geq 180$ U/l, $natremia \leq 139$ mEq/l, $albuminemia \leq 3,5$ g/dl). Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa in termini di OS,

ma non di PFS, a favore dei pazienti con nessun fattore di rischio (mOS 22,6 mesi) vs un fattore di rischio (mOS 7,5 mesi) vs due fattori di rischio (mOS 2,8 mesi) vs almeno tre fattori di rischio (mOS 2,8 mesi).

In conclusione possiamo sostenere che i parametri clinici e laboratoristici analizzati rappresentano fattori prognostici importanti per il carcinoma uroteliale.

Il nostro studio presenta però alcuni limiti: in primo luogo il campione analizzato è numericamente ridotto e in secondo luogo alcuni dati riguardo al campione istologico risultavano non completi.

Nonostante questo i punti di forza del nostro lavoro sono: il fatto che il campione preso in esame è omogeneo, la novità del dato e sua riproducibilità in quanto i fattori di laboratorio considerati sono facilmente valutabili tramite prelievo di sangue periferico.

Inoltre questi parametri sono utili per identificare i pazienti a prognosi peggiore e questo potrebbe aiutarci a scegliere il trattamento migliore in ogni singolo caso.

VI. Bibliografia

1. *Linee guida AIOM 2019 Carcinoma Uroteliale.*
2. *I Numeri del Cancro in Italia 2019.*
3. *Linee Guida AIRO-AIRB 2018 Neoplasie della vescica.*
4. *Manuale di Urologia e andrologia*, Collegio dei professori universitari di prima fascia di urologia, Pacini Editore 2009.
5. *Core Curriculum Oncologia Clinica*, 2° edizione Mc Graw Hill Education, A.R Bianco, S. DE Placido, G. Tortora, P. Conte.
6. Frits HM van Osch, Sylvia HJ Jochems, Frederik-Jan van Schooten. *Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies.* International Journal of Epidemiology, 2016, 857–870.
7. Monika Joshi, Monali Vasekar, Petros Grivas, Hamid Emamekhoo, JoAnn Hsu, Vincent A. Miller, Philip. Stephens, Siraj M. Ali, Jeffrey S. Ross. *Relationship of smoking status to genomic profile, chemotherapy response and clinical outcome in patients with advanced urothelial carcinoma* Oncotarget, Vol.7, No. 32 Published: May 18, 2016.
8. V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster. *Le basi patologiche delle malattie* 9° edizione.
9. Simonis K1, Shariat SF, Rink M; *Smoking and smoking cessation effects on oncological outcomes in nonmuscle invasive bladder cancer.* Urothelial Cancer Working Group of the Young Academic Urologists (YAU) Working Party of the European Association of Urology (EAU).
10. Brait M, Munari E, LeBron C, Noordhuis MG, Begum S, Michailidi C, et al. (2013) *Genome-wide methylation profiling and the PI3K-AKT pathway analysis associated with smoking in urothelial cell carcinoma.*

11. Brown T, Slack R, Rushton L, et al.: *Occupational cancer in Britain. Urinary tract cancers: bladder and kidney*. Br J Cancer 107 (Suppl 1): S76-84, 2012.
12. Ferrís J, Berbel O, Alonso-López J et al. *Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer*. Actas Urol Esp. 2013 Oct;37(9):579-86
13. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A et al. *Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses*. Eur J Epidemiol (2016) 31:811–851.
14. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. *Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study*. BMJ. 2016 Mar 30;352: i l 541.
15. Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P, et al. *European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene*. Hum Mol Genet 2011. Nov;20(21): 4268-81
16. Liu X, Liu X, Wu Y et al. *MicroRNAs in biofluids are novel tools for bladder cancer screening*. Oncotarget. 2017 Mar 8
17. Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Kang SH. *Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy*. Invest Clin Urol. 2018 Mar;59(2):98-105. doi: 10.4111/icu.2018.59.2.98. Epub 2018 Feb 8
18. Walker NF, Gan C, Olsburgh J, Khan MS. *Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours*, Nat Rev Urol. 2014 Jul; 11, Abstract
19. *AJCC Cancer Staging Form Supplement* (AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition, June 2018).
20. David H. Aggen and Charles G. Drake *Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target* Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:94 DOI 10.1186/s40425-017-0299-1.

21. Peter A. Humphrey, Holger Moch, Antonio L. Cubilla, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter The 2016 *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* Part B: Prostate and Bladder Tumours *European Urology*, Volume 70, Issue 1, July 2016, Pages 106-119
22. Seiler R1, Ashab HAD2, Erho N2, van Rhijn BWG3, Winters B4, Douglas J5, Van Kessel KE6. *Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy* *Eur Urol*. 2017 Oct. Epub 2017 Apr.
23. Groenendijk FH, Fransen van de Putte EE, van Rhijn BW, Bernards R, van der Heijden MS *ERBB2 Mutations Characterize a Subgroup of Muscle-invasive Bladder Cancers with Excellent Response to Neoadjuvant Chemotherapy*. *Eur Urol*. 2015 Aug. Epub 2015 Mar 13. No abstract available.
24. Felix Wezel, Stefan Vallo, Florian Roghmann *Do we have biomarkers to predict response to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and immunotherapy in bladder cancer?* *Sep* 2017.
25. A. Gordon Robertson Jaegil Kim Hikmat Al Ahmadie Joaquim Bellmunt Guangwu Guo Andrew D. Cherniack Toshinori Hinoue Peter W. Laird Katherine A. Hoadley Rehan Akbani Mauro A.A. Castro Ewan A. Gibb Rupa S. Kanchi Dmitry A. Gordenin Sachet A. Shukl Francisco Sanchez-Vega Donna E. Hansel Bogdan A. Czerniak Seth P. Lerner *Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer* Volume 171, Issue 3, 19 October 2017.
26. Akhtar M, Al-Bozom IA, Ben Gashir M, Taha NM. *Intrinsic Molecular Subclassification of Urothelial Carcinoma of the Bladder: Are We Finally there?* *Adv Anat Pathol*. 2019 Jul;26(4):251-256.

27. Chou R1, Selph S2, Buckley DI2, Fu R2, Griffin JC2, Grusing S2, Gore JL3. *Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and MetaAnalysis*. Journal of Urology (2017) 197:5 (11289-1199). Date of Publication: 1 May 2017
28. Jiang SJ, Ye LY, Meng FH. *Comparison of Intravesical bacillus Calmette-Guerin and mitomycin C administration for non-muscle invasive bladder cancer: A meta-analysis and systematic review*. Oncol Lett. 2016 Apr;11(4):2751-2756. Epub 2016 Mar 9. 54-61. Review.
29. Francesco Pierantoni, Marco Maruzzo, Mario Gardi, Elisabetta Bezzon, Marina Paola Gardiman, Angelo Porreca, Umberto Basso, Vittorina Zagonel *Immunotherapy and urothelial carcinoma: An overview and future prospectives*, 2019
30. Yin M, Joshi M, Mejer RP, Glantz M et al *Neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: A systematic Review and Two-Step Meta-Analysis*. The Oncologist 2016; 21:708-715
31. Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen CN et al SWOG 8710 (INT-0080): *Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for Locally Advanced Bladder Cancer*. N Engl J med 2003; 349: 859-866
32. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. *Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study* J Clin Oncol. 2000 Sep.
33. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. *Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with*

advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 2012 Jan 10.

34. J. Bellmunt¹, R. Fougerey, J. E. Rosenberg, H. von der Maase, F. A. Schutz, Y. Salhi, S. Culine⁵ & T. K. Choueiri *Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy* Annals of Oncology. 24: 1466– 1472, 2013.

35. Gottfrid Sjö Dahl, Chelsea L Jackson, John MS Bartlett, D Robert Siemens and David M Berman *Molecular profiling in muscle-invasive bladder cancer: more than the sum of its parts* J Pathol 2019; 247: 563–573, Published online 20 February 2019 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/path.5230

36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer. 2009; 45:228–47.

37. Wu S. Zhao X. Wang Y. Zhong Z. *Pretreatment Neutrophil- Lymphocyte Ratio as a Predictor in Bladder Cancer and Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma Patients: a Pooled Analysis of Comparative Studies.* Cell Physiol Biochem 2018; 46 (4): 1352-1364 Abstract

38. Galsky MD, Krege S, Lin CC, Hahn N, Ecke T, Moshier E, Sonpavde G, Godbold J, Oh WK, Bamias A. *Relationship Between 6- and 9-Month Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients With Metastatic Urothelial Cancer Treated With First-Line Cisplatin-Based Chemotherapy* Epub 2013 May 29.

39. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. *Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing*

Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.

40. Takashige Abe, Junji Ishizaki, Hiroshi Kikuchi, Keita Minami, Ryuji Matsumoto, Toru Harabayashi, Ataru Sazawa, Tango Mochizuki, Satoshi Chiba, Tomoshige Akino, Masashi Murakumo, Naoto Miyajima, Kunihiro Tsuchiya, Satoru Maruyama, Sachiyo Murai, Nobuo Shinohara, *Outcome of metastatic urothelial carcinoma treated by systemic chemotherapy: Prognostic factors based on real-world clinical practice in Japan.* Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 35 (2017) 38.e1–38. e8

41. Lindsay Haines, Aristotle Bamias, Susan Krege, Chia-Chi Lin, Noah Hahn, Thorsten H. Ecke, Erin Moshier, Guru Sonpavde, James Godbold, William K. Oh, Matthew D. Galsky *The Impact of Gender on Outcomes in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma* Epub: May 11, 2013 (Abstract).

42. Ulku Kucuk¹, Emel Ebru Pala¹, Ebru Cakir¹, Ozlem Sezer¹, Umit Bayol¹, Rauf Taner Divrik², Ozgur Cakmak *Clinical, demographic and histopathological prognostic factors for urothelial carcinoma of the bladder* Cent European J Urol. 2015; 68: 30-36.

43. R. Leibowitz-Amit, A Israele, M. Gal, EA Atenafu. *Association Between the absolute baseline lymphocyte count and response to neoadjuvant platinum- based chemotherapy in muscle- invasive bladder cancer.* Clinical Oncology 28 (12), 790-796, 2016.

44. Marie Auvray, Reza Elaidi, Mustafa Ozguroglu, Sermin Guven. *Prognostic Value of Baseline Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Metastatic Urothelial Carcinoma Patients Treated With First-line Chemotherapy: a Large Multicenter Study.* Clinical genitourinary Cancer, giugno 2017

45. AN Jeppesen, HK Jensen, F Donskov *Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma.* British journal of cancer 102 (5), 867-872, 2010

46. R.Mano, J Baniel, O Shoshany, D Margel. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 33 (2), 67. E1-67. E7, 2015.
47. Sylvester R.J., Oosterlinck W., Holmang S., Sydes M.R. *Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder*. European Urology Supplements (2015) 14:2 (e939-e939a). Date of Publication: April 2015
48. Elsayy A.A., EL-Assmy A.M., Bazeed M.A. *The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as an adjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. A preliminary results of randomized controlled trial*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (2019) 37:3 (179.e9-179.e18). Date of Publication: 1 Mar 2019.
49. Naya Y., Mikami K., Takaha N., Okihara K. *Randomized study of intravesical chemotherapy using pirarubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in Japan: Comparing one immediate postoperative intravesical chemotherapy with short-term adjuvant intravesical chemotherapy after TURBT: Subanalysis in patients with intermediate risk*. Journal of Clinical Oncology (2017) 35:15 Supplement 1. Date of Publication: 20 Jun 2017.
50. Bohle A., Jocham D, Bock PR. *Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity*. J Urol. 2003 Jan; 169 (1): 90-5.

51. Bohle A, Bock PR. *Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression*. Urology. 2004 Apr; 63(4):682-6
52. Fradet Y, Aprikian A, Dranitsaris G, Siemens R, Tsihlias J. *Does prolonging the time to bladder cancer surgery affect long-term cancer control: a systematic review of the literature*. Can J Urol 2006
53. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, et al. *Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study*. Eur Urol. 2011; 60 (3): 572-577.
54. Leow J.J., Martin-Doyle W., Rajagopal P.S., Patel C.G., Anderson E.M. *Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials*. European Urology (2014) 66:1 (42-54). Date of Publication: July 2014
55. Kyung Kim D., Yong Lee J., Hung Jung J. *Role of adjuvant cisplatin-based chemotherapy following radical cystectomy in locally advanced muscle-invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Investigative and Clinical Urology (2019) 60:2 (64-74). Date of Publication: 1 Mar 2019
56. Arcangeli G., Arcangeli S., Strigari L. *A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC)*. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 94 (1): 105-15
57. Weiss C, Wittlinger M, Engehausen DG, et al. *Management of superficial recurrences in an irradiated bladder after combined-modality organ-preserving therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70:1502-6.

58. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. *Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder.* Urology 2001; 58:380-5
59. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. *Long term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience.* Eur Urol 2017; 71 (6): 952-60.
60. Rodel C, Grabenbauer CG, Kuhn R, et al. *Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results.* J Clin Oncol 2002; 20: 3061-71.
61. Bouchner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, et al. *Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure.* J Urol 1998; 160:29-33
62. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. *Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma.* N Engl J Med 2017; 376 (11):1015-26
63. Fumagalli LA, J Vinke, W Hoff, E Ypma. *Lymphocyte counts independently predict overall survival in advanced cancer patients: a biomarker for IL-2 immunotherapy.* Journal of immunotherapy.
64. JW Lamber, M Ingham, BB Gibbs, RW Given. *Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer.* Urology 2013-Elsevier.
65. Jessen C, Agerbaek M, Von Der Maase H. Predictive factors for response and prognostic factors for long-term survival in consecutive, single institution patients with locally

advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma following cisplatin-based chemotherapy. *Acta Oncol.* 2009; 48 (3); 411-7.

66. James ND, Hussain SA, et al. *Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle invasive bladder cancer.* *N Engl J Med.* 2012 Apr 19; 366 (16): 1477-88.

67. P. Nuhn, AM Vaghasia, J Goyal, XC Zhou. *Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first line docetaxel.* BJUI International. Publication: 29 october 2013.

68. W Chua, KA Charles, VE Baracos. *Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer.* *British journal of cancer* 2011.

Ringraziamenti

A conclusione del mio percorso di studi desidero ringraziare la Prof.ssa Berardi per avermi dato l'opportunità di svolgere questo progetto di tesi a cui personalmente tengo moltissimo e per avermi permesso di frequentare il reparto di Oncologia Medica.

Un ringraziamento particolare va a Mariangela che mi ha seguito in questo lavoro, dalla raccolta dei dati, alla elaborazione degli stessi ed infine alla stesura della tesi: la sua premura e gentilezza è stata per me fondamentale, gratificante e molto rassicurante. Ho apprezzato moltissimo il suo impegno, la sua disponibilità e soprattutto meticolosità nella revisione della tesi nonostante il difficile momento che stavamo vivendo e il carico di lavoro che ogni reparto si è trovato a dover affrontare a causa del Covid-19.

Un ringraziamento speciale va alla mia famiglia, ai miei nonni, agli zii che mi hanno sempre sostenuto e che sono stati sempre al mio fianco come una vera grande famiglia. In particolare ringrazio Saura, mia mamma, che è stata il mio punto di riferimento in questi anni, che mi ha sempre supportato e “soportato” condividendo con me non solo le mie paure, ansie, lacrime ma anche i miei sorrisi e successi vivendoli in prima persona come se fossero i suoi. Grazie anche ai miei compagni di corso con cui ho condiviso questi lunghissimi e a volte difficili anni, fatti di sacrifici, di notti insonni ma anche di grandi soddisfazioni, agli amici di sempre e a Daniele per la serenità e la forza che mi ha trasmesso in questi ultimi anni.

Infine grazie al mio angelo custode che anche da lassù mi è sempre stato accanto accompagnandomi ad ogni esame come sempre aveva fatto; è stata una presenza importante e costante in tutto questo lungo cammino e ora più forte che mai perché se sono riuscita a coronare il “nostro” sogno lo devo anche a lui, il mio papà, è lui la fonte della mia forza e determinazione nel portare a termine questo percorso nonostante i difficili momenti vissuti.

Un grazie anche a me stessa per la persona che sono e la dottoressa che diventerò.

Alessia