

## STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO ITALIANO SUI TUMORI DELLA VESCICA NON-INFILTRANTI LA MUSCOLARE • PROGETTO TAV •

L'incidenza di carcinoma vescicale aumenta in modo drammatico dopo i 40 anni in entrambi i sessi con un picco oltre i 60 anni. Nell'anziano vi è un maggiore rischio di sviluppare carcinomi vescicali infiltranti la muscolare rispetto a quelli superficiali o non infiltranti la muscolare [1]. La ridotta incidenza negli uomini di colore potrebbe spiegarsi con un ritardo di diagnosi come documentato dalla più alta incidenza di forme localizzate nei bianchi rispetto alle popolazioni di colore [2].

Il 98% dei carcinomi vescicali originano dall'epitelio transizionale e sono quindi definiti carcinomi transizionali. Circa il 70-80% dei tumori della vescica alla prima presentazione sono lesioni non infiltranti la muscolare, in altre parole limitano la loro invasività alla sottomucosa e sono abitualmente trattati con terapie intravesicali. I tumori della vescica non infiltranti la muscolare vengono a loro volta suddivisi in 3 categorie di rischio, rispettivamente a basso, intermedio ed alto. La maggior parte dei tumori della vescica non infiltranti la muscolare (80%) appartiene alle categorie a rischio basso ed intermedio le quali accomunano neoplasie con basso rischio di progressione neoplastica ma con spiccata tendenza alla recidiva.

*Categorie di rischio dei tumori della vescica non infiltranti la muscolare e loro storia naturale.*

I tumori della vescica non infiltranti la muscolare si possono presentare come lesioni singole o multiple di dimensioni variabili da pochi millimetri ad alcuni centimetri. Dopo asportazione completa i tumori della vescica non infiltranti la muscolare tendono a recidivare e talvolta a progredire in forme invasive. Complessivamente, la probabilità di recidiva a 5 anni varia dal 15 al 75% [3] mentre la progressione a carcinoma muscolo invasivo varia dal 4 al 50% [3, 4, 5]. La presenza od assenza d'invasione della lamina propria (stadio T1 e Ta rispettivamente) ed il grado del tumore danno origine a diverse combinazioni di tumori con prognosi differente (TaG1, TaG2, TaG3, T1G1, T1G2, T1G3) [6]. Le forme di stadio Ta e grado 1 presentano un rischio trascurabile di progressione neoplastica. Al contrario i tumori in stadio T1 di grado 3 hanno un rischio di progressione del 30%-50% [7]. Il CIS, una lesione superficiale ma d'alto grado, che può riscontrarsi da solo od in associazione con tumori vegetanti, presenta anch'esso un elevato rischio di progressione in forma infiltrante variabile dal 20% all'80%.

In base all'istologia e altri fattori prognostici, quali le dimensioni, il numero di neoformazioni e la tendenza o meno alla recidiva, da molti anni l'EORTC [8] ed altre Linee Guida Europee [9, 10] classificano i tumori della vescica non infiltranti la muscolare in 3 categorie di rischio (Tabella 2). Questa classificazione ha importanti implicazioni per il tipo di terapia da somministrare.

Tabella 1. *Categorie di rischio dei tumori della vescica non infiltranti la muscolare in accordo con le Linee Guida Europee*

<b>Categoria di rischio</b>	<b>Tipo di tumore</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Probabilità di recidiva a 5 anni</b>	<b>Probabilità di progressione</b>
Basso rischio	Lesione singola, TaG1, TaG1, di prima diagnosi, con diametro inferiore a 3 cm	11.5%	20%	<1% (a 10 anni)
Rischio intermedio	Qualsiasi lesione Ta o T1, di grado G1 o G2 non inclusa nelle altre 2 categorie	44.6%	70%	5-10% (a 10 anni)
Alto rischio	Lesioni multiple T1G2* Qualsiasi lesione T1G3 Qualsiasi CIS	43.9%	60%	50% (a 5 anni)

### **[8] (T1G2 plurifocali)**

\* Alcune linee guida consigliano di includere le lesioni multifocali T1G2 nel gruppo di quelle ad alto rischio (Millan-Rodriguez F, 2000).

Sulla base dei risultati riportati in precedenti studi randomizzati, Sylvester ha realizzato delle tabelle che consentono di ipotizzare il rischio di recidiva e progressione per ogni singolo paziente affetto da tumore vescicale non-infiltrante la muscolare [11].

### *Terapia endoscopica*

Rappresenta il primo atto diagnostico e terapeutico dei tumori della vescica non infiltranti la muscolare, oltre che il mezzo con cui è fatta la stadiazione patologica. La tabella 1 riporta la probabilità di recidiva a 5 anni delle varie categorie di rischio dopo sola TURBT. Si può quindi desumere che l'80% dei tumori della vescica non infiltranti la muscolare a basso rischio, il 30% di quelli a rischio intermedio ed il 40% di quelli ad alto rischio saranno liberi da tumore a 5 anni dopo sola TURBT.

### *Obiettivi della terapia farmacologica endovesicale.*

Allo scopo di contenere la probabilità di recidiva e scongiurare l'eventualità di progressione neoplastica di questi ultimi, da molti anni vengono somministrati farmaci per via endovesicale, essenzialmente chemioterapici quali la mitomicina-C e l'epirubicina oppure l'immunoterapico BCG.

Un trattamento endovesicale nei tumori della vescica non infiltranti la muscolare si propone due obiettivi:

1. Il primo è rappresentato dalla cosiddetta “**macroablazione**”, cioè dalla rimozione di tutte le lesioni visibili, non eradicabili con la TURBT. Molti degli agenti endovesicali oggi disponibili (sia chemioterapici che immunoterapici) si sono dimostrati attivi nel determinare la scomparsa di piccole lesioni endovesicali (inferiori ad 1 cm) singole in almeno il 50-60% dei tumori della vescica non infiltranti la muscolare a rischio intermedio o basso, anche se questo tipo d'approccio è stato sinora utilizzato solo nell'ambito di studi di fase II con lo scopo di dimostrare l'attività di un determinato farmaco endovesicale [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Al contrario, nel caso del carcinoma in situ (CIS), una lesione piatta e multifocale e quindi virtualmente impossibile da rimuovere completamente per mezzo della TURBT, la terapia farmacologica endovesicale è somministrata con lo scopo di “eliminare” completamente la malattia residua, obiettivo che è raggiunto mediamente nel 70% dei casi quando si utilizza il BCG [18].

2. Il secondo obiettivo che si prefigge la terapia endovesicale è quello di **ridurre la probabilità di recidiva**, e, possibilmente, di **prevenire la progressione** neoplastica. Per questo scopo sono oggi utilizzate 2 categorie di farmaci endovesicali: i chemioterapici (quali la mitomicina C e l'epirubicina) e gli immunoterapici (il cui capostipite è il BCG). I primi agirebbero con un meccanismo di tipo citotossico, mentre i secondi innescerebbero una cascata di eventi immunologici a livello locale (non ancora del tutto conosciuti) con attività antineoplastica [19, 20].

### **Indicazioni attuali alle terapie endovesicali**

Le linee guida europee [9] suggeriscono un approccio terapeutico ai tumori della vescica non infiltranti la muscolare che tiene conto della categoria di rischio. Poiché ad ogni categoria di rischio corrisponde un diverso comportamento clinico da parte del tumore, ne consegue che la terapia si prefiggerà obiettivi (end points) diversi a seconda del tipo di tumore. Ad esempio, per un tumore della vescica non infiltranti la muscolare a basso rischio (che come abbiamo detto è caratterizzato da una tendenza moderata alla recidiva e ad un rischio di progressione trascurabile), l'end point più importante di una terapia dovrà essere l'estrema tollerabilità. Le linee guida suggeriscono solo una singola somministrazione precoce (a poche ore dalla TURBT) di un chemioterapico quale la mitomicina C o l'epirubicina che hanno dimostrato una discreta efficacia nel ridurre le recidive di malattia con il vantaggio di effetti collaterali minimi [21, 22, 23, 24, 25]. Nel caso invece di un tumore della vescica non infiltranti la muscolare a rischio intermedio, l'end point "recidiva" avrà un peso molto maggiore e quindi una buona scelta terapeutica iniziale potrà essere rappresentata ancora da un chemioterapico, da somministrarsi però con un ciclo di induzione completo (4-8 instillazioni di mitomicina od epirubicina) seguito eventualmente da un ciclo di mantenimento (ad esempio 6 instillazioni con cadenza mensile dello stesso farmaco) [26, 27, 28, 29, 30, 31]. In alternativa può essere utilizzato il BCG, anche se è pratica corrente riservare quest'ultimo alle forme recidive dopo chemioterapico. Il BCG è generalmente considerato più efficace della chemioterapia [32, 33, 34, 35, 36], tuttavia questo dato è talvolta messo in discussione, anche a livello meta-analitico [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]. Altra maniera di tentare di ottimizzare l'efficacia del trattamento chemioterapico endovesicale è rappresentata dalla somministrazione del farmaco (generalmente MMC) mediante presidi tecnologici associati (termoradiofrequenza [44] o iontoforesi [45]). Al contrario l'end point più importante nei tumori della vescica non infiltranti la muscolare ad alto rischio è prevenire la progressione neoplastica e quindi il trattamento standard è rappresentato dal BCG, che in studi randomizzati ha dimostrato rispetto alla chemioterapia di ridurre in modo efficace il rischio di progressione di malattia. I tumori della vescica non infiltranti la muscolare ad alto rischio refrattari al BCG devono essere sottoposti a chirurgia radicale (cistectomia) [46].

### **Obiettivi dello studio**

Esiste una notevole disparità in ambito urologico nazionale, nell'approccio terapeutico ai tumori della vescica non infiltranti la muscolare relativamente ai tipi di farmaci da utilizzare come prima o seconda linea, al dosaggio ed alla schedula di somministrazione più adeguata (durata dell'induzione e mantenimento o non), alla conoscenza del profilo di sicurezza delle molecole. Alla base di un atteggiamento clinico spesso dominato dall'empirismo più che da dati supportati dall'evidenza c'è probabilmente una reale mancanza di solide basi scientifiche oltre che una scarsa aderenza alle linee guida che in molti punti presentano un basso livello di evidenza (criteri empirici) [47, 48, 49, 50, 51, 52].

Un siffatto atteggiamento potrebbe portare ad una scarsa ottimizzazione dei risultati clinici e ad un lievitare di costi sanitari [53] oltre che all'utilizzo inappropriato delle terapie.

I risultati ottenuti dalla sperimentazione (correttamente eseguita) della terapia intravesicale con Gemcitabina [14, 15, 16, 17, 54, 55] autorizzano altri studi volti a valutarne l'efficacia, soprattutto come farmaco di seconda linea.

Un'indagine conoscitiva su scala nazionale a 360 gradi circa le modalità di approccio clinico e tera-

peutico al tumore della vescica non infiltrante la muscolare potrebbe quindi rappresentare un interessante presupposto su cui impostare progetti educazionali e/o costituire le basi per studi scientifici miranti ad incrementare il livello di evidenza ed in ultima analisi condurre ad un'ottimizzazione dei risultati clinici e della spesa sanitaria [53].

Il presente studio ha l'obiettivo di indagare a livello nazionale, in un periodo predefinito (01/2009-12/2010):

1. *La prevalenza dei tumori della vescica non-infiltranti la muscolare in ciascun Centro Urologico Nazionale;*
2. *Individuazione dei fattori di rischio: familiarità, fumo, esposizione professionale, ...*
3. *L'adesione o meno di ciascun Centro a linee guida esistenti per la diagnosi ed il trattamento dei tumori della vescica no-infiltranti la muscolare: Europee? Americane? Regionali? Altre? Nessuna?*
4. *L'adozione dell'elettrocoagulazione, con o senza biopsia, come modalità unica di terapia;*
5. *Le modalità d'esecuzione della TUR: biopsia a freddo, profondità della resezione, preparazione dei campioni da inviare all'anatomo-patologo (porzione vegetante e base d'impianto), indicazioni al mapping vescicale e uretrale, elettrocoagulazione della base d'impianto e delle aree perilesionali);*
6. *Le indicazioni alla RE-TURB: sempre? Solo in caso di T1? Solo in caso di T1G3?) [56];*
7. *Suddivisione dei pazienti in categorie di rischio secondo fattori prognostici, clinici ed anatomo-patologici;*
8. *Le indicazioni e modalità di trattamento intravesicale: adiuvante (eradicazione della malattia residua o profilassi), trattamento terapeutico di prima o seconda linea, focalizzandosi su [57]:*
  - a. *regime di trattamento (ambulatoriale vs DH) e tipologia del personale dedicato;*
  - b. *tipo di trattamento (immunoterapia, chemioterapia, terapie combinate o sequenziali, con o senza fonti di energie esterne);*
  - c. *schema di trattamento: neoadiuvante, early single pre o postoperatoria, ciclo di induzione settimanale con o senza ciclo di mantenimento;*
  - d. *tecnica e modalità di somministrazione: quantità di farmaco somministrata, volume di diluizione, temperatura, osmolarità, pH della soluzione, durata di ogni singola somministrazione, tipo di catetere utilizzati;*
  - e. *valutazione della tossicità locale e sistemica delle terapie intravesicali adottate;*
  - f. *valutazione dell'efficacia delle terapie intravesicali: intervallo libero da malattia e tasso di recidiva;*
  - g. *frequenza e modalità di follow-up;*
  - h. *analisi dei costi di ogni farmaco;*
  - i. *regime di trattamento (ambulatoriale vs DH) e tipologia del personale dedicato*
  - j. *tipo di trattamento (immunoterapia, chemioterapia, terapie combinate o sequenziali, con o senza fonti di energie esterne);*
  - k. *schema di trattamento: neoadiuvante, early single pre o postoperatoria, ciclo di induzione settimanale con o senza ciclo di mantenimento;*
  - l. *tecnica e modalità di somministrazione: quantità di farmaco somministrata, volume di diluizione, temperatura, osmolarità, pH della soluzione, durata di ogni singola somministrazione, tipo di catetere utilizzati;*
  - m. *valutazione della tossicità locale e sistemica delle terapie intravesicali adottate;*
  - n. *valutazione dell'efficacia delle terapie intravesicali: intervallo libero da malattia e tassi di recidiva;*
  - o. *frequenza e modalità di follow-up;*
  - p. *analisi dei costi di ogni farmaco.*

## **Disegno dello studio**

Periodo d'arruolamento: 24 mesi (gennaio 2009 - dicembre 2010)

Durata complessiva dello studio: 36 mesi (gennaio 2009 - dicembre 2011)

Criteri di inclusione: tutti i pazienti sottoposti, durante il periodo di reclutamento, a TUR o biopsia presso ogni singolo centro con diagnosi istologica di tumori della vescica non-infiltrati la muscolare (stadio Ta, TIS e T1, qualsiasi grado) primitivi o recidivi.

Criteri di esclusione: tutti i pazienti con tumori della vescica di stadio  $\geq$  T2 e/o malattia N+, M+.

La raccolta dei dati verrà effettuata mediante l'adozione di un database dedicato che verrà elaborato dal Comitato Scientifico TAV della Fondazione LUNA e gestito da una CRO esterna.

Il database verrà fornito a tutti i centri aderenti allo studio e l'aggiornamento dei dati avverrà con cadenza periodica (trimestrale) mediante invio on-line.

Modalità di raccolta dati: database computerizzato.

### **DISEGNO DELLO STUDIO TAV**

