

Vescica

Sergio Bracarda

S.C. Oncologia Medica e Traslazionale, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni –
sergiobracarda@gmail.com

VESCICA	
Incidenza	Nel 2024 sono stimate circa 31.016 nuove diagnosi (uomini = 25.227; donne = 5.789; 11,4% e 3,2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente)
Mortalità	Nel 2022 sono stimati 8.300 decessi (uomini = 6.400; donne = 1.900)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	80% uomini e 78% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86% negli uomini e 87% nelle donne
Prevalenza	Sono 300.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della vescica (uomini = 236.000; donne = 64.200)

Più del 90% dei casi di tumori della vescica, da distinguere in forme superficiali (due terzi circa dei casi: CIS, Ta, T1) e forme infiltranti la tonaca muscolare (\geq T2), è costituito da carcinomi uroteliali, aventi come causa principale, come nel caso del tumore del polmone, il fumo di sigaretta. Il carcinoma uroteliale non è ad oggi considerato tra le forme a trasmissione familiare, anche se sono state documentate alcune alterazioni dei geni BRCA. Un rischio aumentato è stato tuttavia documentato, specie per le forme dell'alta via escretrice (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

Il trattamento e la prognosi delle neoplasie vescicali differisce in modo sostanziale a seconda che si tratti di forme superficiali, muscolo-infiltranti o metastatiche. Nel primo caso la malattia va sottoposta a resezione endoscopica vescicale transuretrale (TUR-BT, Trans Urethral Resection of Bladder Tumor) sia a scopo diagnostico-stadiativo che terapeutico (aggiungendo, nel caso di conferma istologica di forma superficiale, CIS, Ta, T1, alla resezione endoscopica dei trattamenti chemioterapici o immunoterapici (BCG) endovesicali post-operatori) allo scopo di ridurre i tassi di recidiva (frequenti) o di progressione della malattia a tumore muscolo-infiltrante.

Il trattamento di scelta della malattia muscolo-infiltrante è invece rappresentato dalla cistectomia radicale, associata quando possibile a chemioterapia preoperatoria con schemi a base di cisplatino (cisplatino e gemcitabina, dose dense (dd) M-VAC), con dimostrato vantaggio in sopravvivenza, e a ricostruzione vescicale ortotopica con ansa intestinale; in alternativa è possibile valutare trattamenti chemioterapici adiuvanti. Ci sono inoltre anche dati iniziali a favore di possibili trattamenti neoadiuvanti ed adiuvanti (pre e post-chirurgia) con farmaci immunoterapici e di ultima generazione (immunoconiugati) e di loro combinazioni. In una minoranza di casi di malattia muscolo infiltrante, favorevolmente selezionati è anche possibile proporre strategie di preservazione della vescica ("bladder sparing") caratterizzate da trattamenti integrati

e sequenziali di chirurgia endoscopica massimale e chemio-radioterapia (cosiddetti approcci trimodali).

Nel caso di una malattia vescicale localmente avanzata non operabile o metastatica (alla diagnosi o recidivata dopo trattamento potenzialmente radicale per malattia localizzata) il trattamento di scelta in prima linea in Italia è ancor oggi rappresentato da una polichemioterapia con schemi comprendenti platino (cisplatino o carboplatino con potenziale maggior efficacia del cisplatino), associati a gemcitabina o, in alternativa, M-VAC, seguita, nei pazienti che abbiano ottenuto un controllo di malattia (remissione completa, parziale o stazionarietà) dopo almeno 4 cicli di chemioterapia da una immunoterapia di mantenimento con avelumab, con significativi vantaggi in sopravvivenza, mantenuti anche ad un follow-up più esteso. Da ricordare, nei casi non candidabili a terapie a base di platino un “warning” delle Agenzie regolatorie internazionali che ha limitato l’uso di Checkpoint Inhibitors (CPI) in monoterapia in prima linea ai soli casi unfit per cisplatino e con elevata espressione di PD-L1, indicazione peraltro al momento non rimborsata in Italia.

L’ulteriore uso di CPI per la patologia vescicale in Italia è al momento limitato alla sola seconda linea di trattamento, sulla base di uno studio di fase III che ha dimostrato un significativo aumento di sopravvivenza con pembrolizumab rispetto a vari farmaci chemioterapici (vinflunina, taxani) a scelta dello sperimentatore.

Il recente arrivo sullo scenario terapeutico dei farmaci immunoconiugati (ADC, Antibody Dependant ImmunoConjugates) che veicolano molecole tossiche sulle cellule tumorali esprimenti bersagli molecolari come Nectina-4, Trop-2 o HER2 (bersagli rispettivamente per enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan o datopotamab deruxtecan e trastuzumab deruxtecan) sta tuttavia cambiando radicalmente questo scenario grazie alle elevate probabilità di controllo di malattia e alla accettabile safety.

In particolare, al Congresso Europeo di Oncologia Medica (ESMO) del 2023 sono stati presentati i risultati positivi, in termini di overall survival (OS) di due studi clinici di fase 3 sulla prima linea della malattia localmente avanzata non operabile o metastatica: lo studio EV-302/Keynote-A39 che ha confrontato la combinazione di enfortumab vedotin e pembrolizumab a chemioterapia con platino (cis o carbo) e gemcitabina portando ad un raddoppio della OS (31.5 vs 16.1 mesi, HR: 0.47), schema non ancora rimborsato in Italia. e lo studio CheckMate 901 che ha confrontato nivolumab più cisplatino e gemcitabina a cisplatino e gemcitabina con un vantaggio di circa 3 mesi in OS (21.7 vs 18.9 mesi, HR: 0.78), un aggiornamento di questo studio sulla sola malattia linfonodale è stato portato al Congresso ASCO 2024

A questi risultati si aggiungono i dati di attività ed efficacia dell’inibitore di FGF-R (Fibroblast Growth Factor Receptor) erdafinitib, con target espresso nel 10-20% dei casi, e di alcuni inibitori di PARP.

Sono inoltre allo studio anche nuove combinazioni di farmaci (CPI associati a chemioterapici tradizionali o ad agenti a bersaglio molecolare) in vari setting di malattia (fase pre-operatoria, fase avanzata), allo scopo di verificarne efficacia e tollerabilità, problema quest’ultimo di estrema importanza sia per il tipo di farmaci impiegati, a volte con tossicità peculiari, che per la tipologia di pazienti trattati, spesso anziani, in trattamento con vari farmaci e affetti da numerose altre patologie (comorbidità). Nel complesso uno scenario estremamente cangiante e promettente.