

Keynote 564 in termini di diminuzione del rischio di recidiva e di morte per questi pazienti. Nel paziente con malattia metastatica l'indicazione alla nefrectomia citori-duttiva andrebbe invece valutata caso per caso in termini di opportunità e timing nell'ambito di discussione multidisciplinare. Il trattamento della malattia metastatica si è molto modificato negli ultimi 5 anni soprattutto grazie all'avvento delle terapie di combinazione. La scelta del miglior trattamento è tuttavia oggi basata esclusivamente su criteri clinici, in particolare sullo score IMDC che stratifica i pazienti dal punto di vista prognostico in tre gruppi: a rischio sfavorevole, intermedio e favorevole (con sopravvivenze a 2 anni rispettivamente del 75%, 53% e 7%). Le opzioni terapeutiche per i pazienti nelle classi di rischio intermedio e sfavorevole vedono quale prima scelta le terapie di combinazioni la cui disponibilità in Italia è per le seguenti opzioni: ipilimumab + nivolumab, axitinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab e lenvatinib + pembrolizumab.

L'opzione di tali combinazioni (eccetto che per quella IO-IO) è disponibile anche per i pazienti a buona prognosi, in cui, in casi selezionati, possono considerarsi anche la monoterapia con TKI o la sorveglianza attiva.

Per la seconda linea e successive, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, in relazione alle categorie di rischio e al farmaco utilizzato in prima linea, sono rappresentate da: nivolumab, cabozantinib, axitinib, sunitinib, everolimus e sorafenib.

Per quanto riguarda il trattamento delle istologie non a cellule chiare gli ultimi dati di letteratura suggerirebbero come efficaci le strategie utilizzate per i pazienti affetti da istologia classica a cellule chiare; sempre utile, tuttavia, valutare per questi pazienti la possibile inclusione in trials clinici dedicati.

Vescica

Sergio Bracarda

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

VESCICA	
Incidenza	Nel 2024 sono state 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 stati 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 (più di due terzi 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 geniche, come ad esempio BRCA. Un rischio aumentato è stato tuttavia documentato, specie per le forme dell'alta via escrettrice (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma colorettales ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

Il trattamento e la prognosi delle neoplasie vescicali differiscono 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 endovesicali post-operatori chemioterapici o immunoterapici, BCG) allo scopo di ridurre i tassi di recidiva (frequenti) o di progressione della malattia a tumore muscolo-infiltrante. Sono in corso di valutazione alcuni trattamenti innovativi, in particolare per le forme refrattarie ai trattamenti standard.

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 e, in prospettiva, anche alcuni trattamenti immunoterapici adiuvanti. Ci sono inoltre dati iniziali a favore dell'uso di trattamenti neoadiuvanti e adiuvanti (pre o post-chirurgia) o peri-operatori (pre e post-chirurgia) con farmaci immunoterapici, ad esempio durvalumab, da soli o combinati a chemioterapia o a farmaci di ultima generazione (immunoconiugati, ADC), spesso associati a monitoraggio dei livelli circolanti di DNA tumorale (ctDNA) a fini prognostici o predittivi. In una minoranza di casi di malattia muscolo infiltrante, favorevolmente selezionati da un punto di vista prognostico è anche possibile proporre, sempre in un'ottica multidisciplinare, strategie di preservazione della vescica ("bladder sparing") caratterizzate da trattamenti integrati e sequenziali di chirurgia endoscopica massimale (TUR-BT) e chemio e radioterapia (cosiddetto approccio trimodale). In prospettiva (ma al momento esclusivamente nell'ambito di studi clinici) sono in corso di valutazione anche possibili approcci innovativi alla preservazione della vescica dopo importante risposta complessiva a fasi iniziali di trattamento.

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.

Il recente arrivo sullo scenario terapeutico dei tumori vescicali dei farmaci immunoconiugati (ADC, Antibody Dependant ImmunoConjugates) che veicolano molecole tossiche sulle cellule tumorali esprimenti bersagli molecolari come Nectina-4, TROP-2 o HER-2 (bersagli rispettivamente, per enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan o datopotamab deruxtecan e trastuzumab deruxtecan e altri farmaci in sviluppo) sta tuttavia cambiando radicalmente questo scenario grazie alle elevate probabilità di controllo di malattia, ai vantaggi in sopravvivenza (OS) e alla accettabile safety. In particolare, al Congresso Europeo di Oncologia Medica (ESMO) del 2023 sono stati presentati i risultati positivi, in termini di OS di due studi clinici di fase 3 in prima linea per la 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 al momento di questa stesura 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).

Da ricordare, in 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, dopo chemioterapia sulla base di uno studio di fase III che ha dimostrato un aumento di sopravvivenza con pembrolizumab rispetto a vari farmaci chemioterapici (vinflunina, taxani) a scelta dello sperimentatore. In terza linea, dopo chemioterapia e immunoterapia, è inoltre rimborsato enfortumab vedotin in monoterapia.

A questi risultati si aggiungono i dati di attività di erdafinitib, su pazienti con alcune anomalie genetiche di FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3), un target espresso nel 10-20% dei casi, e di alcuni inibitori di HER2, in particolare al momento trastuzumab deruxtecan.

Sono inoltre allo studio nuovi approcci terapeutici e nuove combinazioni di farmaci (CPI associati a chemioterapici tradizionali o ad agenti a bersaglio molecolare) in vari setting di malattia (fase peri-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 sempre più innovativo e articolato.