

GHIDURILE EAU PRIVIND CANCERUL VEZICAL INVAZIV MUSCULAR ȘI METASTAZAT

(Actualizare limitată a textului, martie 2023)

J.A. Witjes (Președinte), H.M. Bruins, A. Carrión, R. Cathomas, E.M. Compérat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis, A.G. van der Heijden, A. Lorch, R.P. Meijer, M.I. Milowsky, V. Panebianco, M. Rink, G.N. Thalmann, E. Veskimäe
Reprezentanți ai pacienților: J. Redlef, S. Sæbjørnsen
Asociați ai ghidurilor: A. Martini, L.S. Mertens, M. Rouanne, Y. Neuzillet

Introducere

Strategiile optime de tratament pentru tumorile vezicale invazive muscular (TVIM) necesită implicarea unei echipe multidisciplinare specializate și un model de strategii integrate de tratament pentru a evita fragmentarea îngrijirii pacienților.

Sisteme de stadializare și gradare

Pentru stadializare se utilizează clasificarea TNM (pe bază de tumoră, ganglion, metastază) din 2017 (Tabelul 1). Pentru gradul de diferențiere celulară, se utilizează clasificările de grad de diferențiere celulară ale OMS (Organizația mondială a sănătății) din 1973 și 2022.

Tabelul 1: Clasificarea TNM 2017

T – Tumoră primară	
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi de tumoră primară
Ta	Carcinom papilar neinvaziv
Tis	Carcinom <i>in situ</i> : „tumoră plată”
T1	Tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial
T2	Tumora invadează țesutul muscular
T2a	Tumora invadează mușchiul superficial (jumătatea interioară)
T2b	Tumora invadează mușchiul profund (jumătatea exterioară)
T3	Tumora invadează țesutul perivezical
T3a	Microscopic
T3b	Microscopic (masă extravezicală)
T4	Tumora invadează oricare dintre următoarele: stroma prostatică, veziculele seminale, uterul, vaginul, peretele pelvian, peretele abdominal
T4a	Tumora invadează stroma prostatică, veziculele seminale, uterul sau vaginul
T4b	Tumora invadează peretele pelvian sau peretele abdominal
N – Ganglioni limfatici regionali	
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali
N1	Metastaze într-un singur ganglion limfatic din cavitatea pelviană (hipogastric, obturator, iliac extern sau presacral)

N2	Metastaze în multipli ganglioni limfatici din cavitatea pelviană (hipogastric, obturator, iliac extern sau presacral)
N3	Metastaze într-un ganglion limfatic iliac comun

M – Metastaze la distanță

M0 Fără metastaze la distanță

M1a Ganglioni limfatici neregionali

M1b Alte metastaze la distanță

Anatomopatologia TVIM

Stabilirea subtipurilor morfologice poate fi utilă în evaluarea prognosticului și a opțiunilor de tratament ale carcinoamelor uroteliale (CU) de grad ridicat (grad II sau grad III), după cum se menționează în aceste ghiduri. Se utilizează următoarele diferențieri:

1. carcinom urotelial (peste 90% din toate cazurile);
2. carcinoame uroteliale cu diferențiere parțial scuamoasă și/sau glandulară sau divergentă;
3. CU micropapilar;
4. varianta în cuiburi/microchistică;
5. varianta mare în cuiburi;
6. CU microtubular;
7. plasmocitoid, mucipar
8. limfoepiteliom-like;
9. cu celule gigant, difuz, nediferențiat;
10. CU sarcomatoid;
11. unele forme de CU cu alte diferențieri rare;
12. carcinoame uroteliale cu diferențiere neuroendocrină (NE) parțială (% de precizat);

13. carcinom neuroendocrin pur (inclusiv carcinoame neuroendocrine cu celule mici și mari).

Recomandări pentru evaluarea probelor tumorale	Nivel de încredere
Înregistrarea profunzimii invaziei pentru întreaga probă (categoriile pT2a și pT2b, pT3a și pT3b sau pT4a și pT4).	Ridicat
Înregistrarea marginilor, acordând o atenție specială marginii radiale, prostatei, ureterului, uretrei, țesutului adipos peritoneal, uterului și bolții vaginale.	
Înregistrarea numărului total de ganglioni limfatici (GL), numărul de GL pozitivi și răspândirea extra-ganglionară.	
Înregistrarea invaziei limfovaskulare.	
Înregistrarea prezenței carcinomului <i>in situ</i> .	
Înregistrarea locurilor de prelevare a probelor, precum și a informațiilor privind dimensiunea tumorii când se furnizează probele anatomopatologului.	

Recomandări pentru evaluarea primară a tumorilor vezicale prezumtiv invazive*	Nivel de încredere
Descrierea tuturor caracteristicilor macroscopice ale tumorii (localizare, dimensiune, număr și aspect) și anomaliilor mucoasei în timpul cistoscopiei. Se utilizează o diagramă a vezicii urinare.	Ridicat
Efectuarea unei biopsii a uretrei prostatice în cazul unei tumori la nivelul colului vezicii urinare, când este prezent sau suspectat un carcinom vezical <i>in situ</i> , când există un examen citologic pozitiv fără dovezi de tumoră în vezica urinară sau când sunt vizibile anomalii ale uretrei prostatice.	Ridicat

La bărbații cu rezultat negativ la biopsia de uretră prostatică care urmează să fie supuși unei reconstrucții ulterioare cu neovezică ortotopică, se poate omite efectuarea unui examen extemporaneu intraoperator.	Ridicat
La bărbații cu rezultat anterior pozitiv la biopsia transuretrală de prostată, nu trebuie exclusă a priori realizarea ulterioară a unei reconstrucții cu neovezică ortotopică, cu excepția cazului în care un examen extemporaneu intraoperator de la nivelul bontului uretral distal evidențiază leziune malignă la nivelul inciziei uretrale.	Ridicat
La femeile care urmează să fie supuse unei reconstrucții ulterioare cu neovezică ortotopică, trebuie obținute informații procedural (inclusiv examen histologic) de la nivelul colului vezical și a marginii uretrale, fie înainte de, fie în momentul cistoscopiei.	Ridicat
În raportul anatomopatologic, se specifică gradul, profunzimea invaziei tumorale și dacă sunt prezente în proba recoltată lamina proprie și țesut muscular.	Ridicat

** Pentru informații generale privind evaluarea tumorilor vezicale, se vor consulta Ghidurile EAU privind cancerul vezical noninvaziv muscular.*

Recomandări privind stadializarea TVIM	Nivel de încredere
La pacienții cu cancer vezical invaziv muscular confirmat, se recomandă efectuarea unei tomografii computerizate (CT) de torace, abdomen și pelvis pentru stadializare, inclusiv o formă de URO-CT cu timp excretor pentru o evaluare urotelială optimă.	Ridicat

Se recomandă URO-CT, cu excepția cazului în care este contraindicată din motive legate de administrarea de substanță de contrast sau de doza de radiații; în acest caz, utilizați imagistica prin rezonanță magnetică.	Ridicat
--	---------

Evaluarea stării de sănătate

Recomandări privind utilizarea scalelor de comorbiditate	Nivel de încredere
Decizia privind tratamentul de conservare a vezicii urinare sau cistectomia radicală la pacienții vârstnici/fragili cu cancer vezical invaziv trebuie să se bazeze pe stadiul tumoral și pe fragilitatea acestora.	Ridicat
Se evaluează comorbiditățile cu ajutorul unui scor validat, cum ar fi Indicele de Comorbiditate Charlson. Scorul Societății Americane a Anesteziştilor nu trebuie utilizat în acest context.	Ridicat

Markeri

Biomarkerii moleculari cu valoare prognostică și predictivă validați prospectiv vor reprezenta, în cele din urmă, elemente auxiliare valoroase pentru datele clinice și anatomopatologice, dar până când nu vor fi disponibile date de urmărire pe termen lung din studii clinice de fază 3 randomizate și controlate, multe întrebări rămân în prezent fără răspuns.

Managementul bolii

Terapia neoadjuvantă

Chimioterapia neoadjuvantă (NAC - *neoadjuvant*)

chemotherapy) pe bază de regimuri cu cisplatin îmbunătățește supraviețuirea globală (SG) (5-8% la cinci ani), indiferent de tipul de tratament final utilizat. Pacienții pot prezenta răspuns la NAC și pot avea răspuns anatomopatologic favorabil, determinat în principal prin obținerea ypT0, ≤ypT1, ypN0 și a unor margini de rezecție negative.

În prezent, nu există încă instrumente disponibile pentru selectarea pacienților care au o probabilitate mai mare de a beneficia de NAC. Obținerea unui răspuns după două cicluri de tratament este corelată cu rezultatul. În viitor, markerii genetici efectuați în contextul unei medicini personalizate ar putea contribui la selectarea pacienților în vederea administrării NAC și la stabilirea diferenței între cei ce prezintă răspuns și cei care nu răspund la tratament. Inhibitorii punctelor de control imun (ICI) au demonstrat obținerea unui beneficiu semnificativ la pacienții cu cancer vezical nerezecabil și metastatic în cadrul unui tratament de salvare și la pacienții PD-L1+ neeligibili pentru administrarea de platină ca tratament de primă linie, dar datele sunt încă la început.

Recomandări pentru terapia neoadjuvantă	Nivel de încredere
În caz de eligibilitate pentru chimioterapie pe bază de cisplatin, se recomandă chimioterapie neoadjuvantă pe bază de regimuri cu cisplatin pacienților cu TVIM (T2-T4a, cN0 M0).	Ridicat
Nu se recomandă NAC pacienților care nu sunt eligibili pentru chimioterapie pe bază de regimuri cu cisplatin.	Ridicat
Se recomandă imunoterapie neoadjuvantă doar pacienților în cadrul unui studiu clinic.	Ridicat

Recomandări pentru radioterapia pre- și post-operatorie în TVIM	Nivel de încredere
Nu se recomandă radioterapie (RT) preoperatorie pentru TVIM operabile, deoarece aceasta va duce doar la o stadializare inferioară, dar nu va îmbunătăți rata de supraviețuire.	Ridicat
Nu se recomandă RT preoperatorie când este planificată ulterior o cistectomie radicală (CR) cu deviație urinară.	Ridicat

Trebuie luată în considerare recomandarea de RT adjuvantă în plus față de chimioterapie după CR, în funcție de riscul patologic (pT3b-4 sau ganglioni pozitivi ori margini pozitive).	Scăzut
---	--------

Cistectomia radicală și deviația urinară

Contraindicațiile tehnicii de substituție vezicală ortotopică sunt pozitivitatea marginilor de rezecție chirurgicală de la nivelul inciziei uretrale, pozitivitatea marginilor de rezecție oriunde la nivelul piesei vezicale (la ambele sexe), localizarea tumorii primare la nivelul colului vezical sau la nivelul uretrei (la femei) sau infiltrare tumorală extinsă a prostatei (la bărbați).

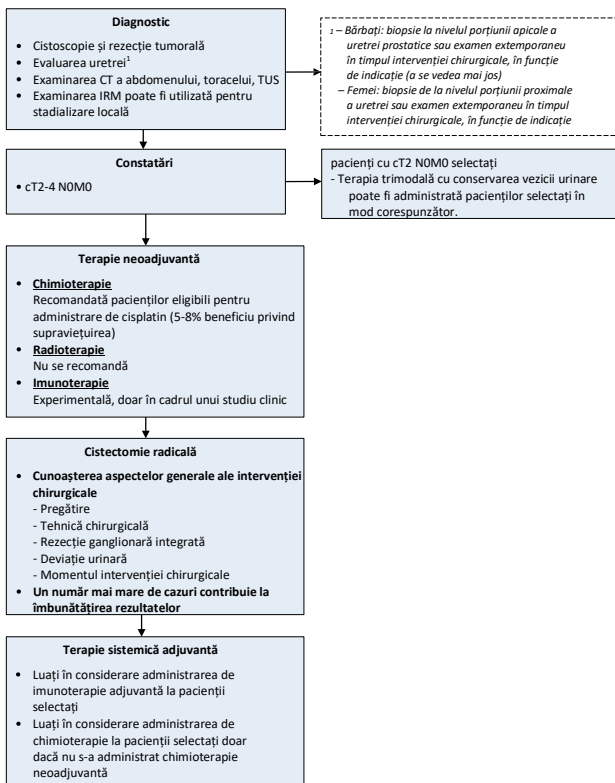
Recomandări pentru cistectomia radicală și deviația urinară	Nivel de încredere
Cistectomia radicală (CR) nu trebuie amânată >3 luni, deoarece crește riscul de progresie și mortalitate specifică prin cancer, cu excepția cazului în care pacientul primește chimioterapie neoadjuvantă.	Ridicat

Efectuarea a cel puțin 10 și, preferabil, >20 de intervenții de CR anual per spital.	Ridicat
Înainte de CR, trebuie informat pe deplin pacientul cu privire la beneficiile și riscurile potențiale ale tuturor alternativelor posibile. Decizia finală trebuie să se bazeze pe o discuție echilibrată între pacient și chirurg.	Ridicat
Nu se recomandă efectuarea unei derivații de substituție ortotopică a vezicii urinare pacienților cu tumoră invazivă în uretră sau la nivelul inciziei uretrale.	Ridicat

Trebuie recomandate tehnici de conservare a funcției sexuale doar pacienților eligibili foarte motivați să își conserve funcția lor sexuală.	Ridicat
Selectarea pacienților pentru tehnici de conservare a funcției sexuale se face pe baza următoarelor criterii: • leziuni limitate la nivelul organului; • absența oricărui tip de tumoră la nivelul prostatei, uretrei prostatice sau al colului vezicii urinare.	Ridicat
Se recomandă tehnici de conservare a funcției sexuale pacienților eligibili în vederea conservării funcției lor sexuale.	Scăzut
Selectarea pacienților pentru tehnici de conservare a funcției sexuale se face pe baza: • absenței tumorii în zona care urmează să fie conservată, pentru a evita marginile pozitive ale țesuturilor moi; • absenței carcinomului urotelial de stadiu pT4.	Ridicat

Nu se recomandă pregătire intestinală preoperatorie.	Ridicat
Se recomandă măsuri accelerate (<i>fast track</i>) pentru a reduce timpul de recuperare intestinală.	Ridicat
Se recomandă profilaxia farmacologică a tromboembolismului venos, cum ar fi administrarea de heparină cu greutate moleculară mică, pacienților cu CR, începând cu prima zi post-operator, timp de cel puțin 4 săptămâni.	Ridicat
Se recomandă CR pacienților cu T2-T4a, boală NOM0 sau cancer vezical noninvaziv muscular cu risc foarte ridicat.	Ridicat
Se recomandă disecția ganglionilor limfatici ca parte integrantă a CR.	Ridicat
Recomandări privind cistectomia laparoscopică/cistectomia laparoscopică asistată robotic	Nivel de încredere
Pacientul trebuie informat cu privire la avantajele și dezavantajele cistectomiei radicale clasice (CRC) și ale cistectomiei radicale asistate robotic (CRAR) pentru a permite alegerea procedurii adecvate.	Ridicat
Se aleg centre cu experiență, nu tehnici specifice, atât în cazul CRAR, cât și în cazul CRC.	Ridicat

Figura 1: Algoritmul managementului cancerului vezical urotelial T2-T4a N0M0



CT = tomografie computerizată; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; TUS = tract urinar superior.

Tratamentele cu conservarea vezicii urinare pentru boala localizată

Rezecția transuretrală a tumorii de vezică urinară

Efectuarea exclusivă a unei rezecții transuretrale a tumorii de vezică urinară este posibilă ca opțiune terapeutică doar în cazul în care extinderea tumorală este limitată la stratul muscular superficial și dacă biopsiile de restadializare sunt negative pentru tumoră reziduală.

Radioterapia cu fascicule externe

Administrarea exclusivă de radioterapie cu fascicule externe trebuie luată în considerare ca opțiune terapeutică doar dacă pacientul nu este eligibil pentru cistectomie sau ca parte a unei abordări trimodale cu conservarea vezicii urinare.

Radioterapia poate fi efectuată și pentru a opri hemoragia de la nivel tumoral în cazul în care nu se poate obține un control local prin intermediul unei manevre transuretrale din cauza extensiei locale a tumorii.

Chimioterapia și cel mai bun tratament de susținere

Au fost raportate răspunsuri locale complete și parțiale la administrarea de chimioterapie pe bază de cisplatin ca tratament primar pentru tumorile avansate local la pacienți foarte atent selectați.

Terapia trimodală

La o populație de pacienți foarte atent selectați, ratele de supraviețuire pe termen lung ale terapiei trimodale pentru tumorile vezicii urinare sunt comparabile cu cele ale cistectomiei precoce. Amânarea intervenției chirurgicale poate compromite ratele de supraviețuire.

Recomandări privind tratamentele cu conservarea vezicii urinare pentru boala localizată	Nivel de încredere
--	---------------------------

Nu se recomandă efectuarea exclusivă a rezecției transuretrale a tumorii vezicale ca opțiune de tratament curativ, deoarece majoritatea pacienților nu vor beneficia de pe urma acestui tratament.	Ridicat
--	---------

Nu se recomandă exclusiv radioterapia ca tratament primar pentru cancerul vezical localizat.	Ridicat
Nu se recomandă exclusiv chimioterapia ca tratament primar pentru cancerul vezical localizat.	Ridicat
Se recomandă intervenție chirurgicală sau tratamente trimodale (TTM) cu conservarea vezicii urinare candidaților eligibili, ca abordări terapeutice curative primare, deoarece acestea sunt mai eficiente decât radioterapia exclusivă.	Ridicat
Se recomandă TTM ca alternativă terapeutică în cazul pacienților selectați, bine informați și complianți, în special în cazul în care cistectomia radicală nu este o opțiune sau nu este acceptabilă.	Ridicat

Tumori incurabile chirurgicale

Cistectomia radicală paliativă și de salvare pentru boala metastazată

Cistectomia radicală (CR) primară nu reprezintă o opțiune curativă în cancerul vezical T4b. În cazul în care există simptome, CR poate reprezenta o opțiune terapeutică/paliativă. Pot fi utilizate tipuri de deviații urinare mediate sau nu intestinal, cu sau fără efectuarea de cistectomie paliativă.

Recomandări	Nivel de încredere
Se recomandă efectuarea unei cistectomii radicale ca tratament paliativ la pacienții cu tumori local avansate (T4b).	Scăzut
Se recomandă efectuare unei cistectomii paliative la pacienții simptomatici, dacă nu se poate realiza controlul prin metode mai puțin invazive.	Scăzut

Recomandări	Nivel de încredere
Se recomandă chimioterapie adjuvantă pe bază de regimuri cu cisplatin pacienților cu boală pT3/4 și/sau pN+ dacă nu s-a administrat anterior chimioterapie neoadjuvantă.	Ridicat
Se discută administrarea de imunoterapie cu nivolumab pacienților selectați cu boală pT3/4 și/sau pN+ care nu sunt eligibili sau refuză chimioterapie adjuvantă pe bază de cisplatin.	Ridicat

Boala metastazată

Recomandări	Nivel de încredere
Tratamentul de primă linie pentru pacienții eligibili pentru administrarea de platină	
Se recomandă regimuri de chimioterapie pe bază de cisplatin cu GC sau HD-MVAC.	Ridicat
În cazul pacienților neeligibili pentru administrare de cisplatin, dar eligibili pentru administrare de carboplatin, se recomandă asocierea de carboplatin și gemcitabină.	Ridicat
În cazul pacienților cu boală stabilă sau ameliorată după chimioterapia pe bază de platină administrată ca tratament de primă linie, se recomandă tratament de întreținere cu inhibitorul de PD-L1 avelumab.	Ridicat
Tratamentul de primă linie la pacienții neeligibili pentru chimioterapie pe bază de platină	

Luați în considerare administrarea de inhibitori ai punctelor de control imun (ICI), pembrolizumab sau atezolizumab, în cazul unei expresii ridicate a PD-1.	Scăzut
--	--------

Tratament de linia a doua

Se recomandă administrarea inhibitorului punctelor de control imun pembrolizumab pacienților cu progresie a bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de regimuri cu platină pentru boală metastazată.	Ridicat
---	---------

Tratamentul ulterior după platină și imunoterapie

Se recomandă administrarea conjugatului anticorp-medicament enfortumab vedotin în monoterapie la pacienții cu CU avansat sau metastazat cărora li se administrase anterior tratament cu platină și imunoterapie.	Ridicat
--	---------

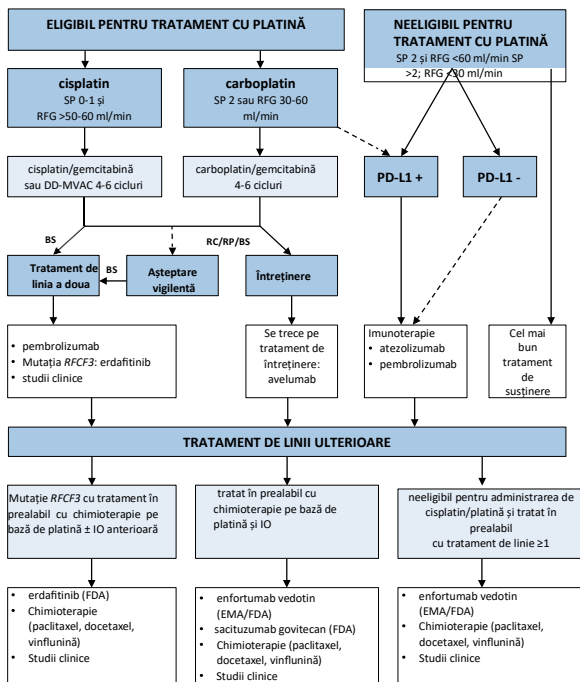
Se recomandă administrarea de tratament în cadrul studiilor clinice care testează medicamente noi (de exemplu sacituzumab govitecan); sau în cazul pacienților cu mutații <i>RFCF3</i> , inhibitori de tirozin kinază <i>RFCF</i> .	Ridicat
---	---------

Se evaluează prezența mutațiilor genetice <i>RFCF2/3</i> în vederea unei potențiale utilizări a erdafitinib la pacienții cu carcinom urotelial avansat local sau metastazat care au prezentat progresie a bolii în urma chimioterapiei pe bază de platină (inclusiv în decurs de 12 luni de la chimioterapia neoadjuvantă sau adjuvantă pe bază de platină).	Scăzut
--	--------

GC = gemcitabină plus cisplatin; RFCF = receptori ai factorului de creștere a fibroblastelor; HD-MVAC = metotrexat,

vinblastină, adriamicină plus cisplatin în doze de intensitate crescută; ICI = immune checkpoint inhibitors = inhibitori ai punctelor de control imun

Figura 2: Algoritmul managementului cancerului urotelial metastazat*



*Se încurajează administrarea de tratament în cadrul studiilor clinice.

----Linia punctată: reprezintă o opțiune terapeutică ce nu este aprobată la nivel mondial.

RC = răspuns complet; DD-MVAC = doza densă de metotrexat, vinblatină, doxorubicină și cisplatin; EMA = Agenția Europeană pentru Medicamente (European Medicines Agency); EV = enfortumab vedotin; FDA = Agenția Americană pentru Alimente și Medicamente (US Food and Drug Administration);

*RFCF = receptor al factorului de creștere a fibroblastelor;
RFG = rata de filtrare glomerulară; IO = imunoterapie
oncologică; RP = răspuns parțial; SP = status de performanță;
BS = boală stabilă.*

Calitatea vieții legate de sănătate

Factorii importanți în ceea ce privește calitatea (subiectivă) a vieții sunt tipul de personalitate a pacientului, strategiile adaptative individuale și de susținere în cadrul grupului social.

Recomandare	Nivel de încredere
Se vor utiliza chestionare validate pentru a evalua calitatea vieții legate de sănătate la pacienții cu TVIM, atât la momentul inițial, cât și după tratament.	Ridicat
Se discută tipul de deviație urinară ținând cont de preferințele pacientului, de comorbiditățile existente, de factori ce țin de tumoră și de abilitățile de adaptare ale pacientului.	Ridicat

Această scurtă broșură se bazează pe Ghidurile EAU mai cuprinzătoare (ISBN 978-94-92671-19-6), disponibile pe website-ul EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.