



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DIPARTIMENTO DI
MEDICINA SPERIMENTALE
E CLINICA

Sezione di
Medicina Interna

Prof. Lorenzo Antonuzzo

Ottimizzazione del percorso assistenziale dei pazienti con carcinoma uroteliale ed implementazione della ricerca traslazionale

Periodo di riferimento Marzo 2022 – Marzo 2024

Struttura Proponente SOD Oncologia Clinica

Responsabile del Progetto Prof. Lorenzo Antonuzzo

Razionale: Il tumore della vescica rappresenta, nei maschi, la quarta neoplasia per frequenza in Italia. Il numero di nuovi casi annui di tumori della vescica (tutte le forme, infiltranti e non) in Italia è di 78,8 per 100.000 nei maschi e 15,4 per 100.000 nelle donne con un numero di nuovi tumori attesi nel 2019 di 29.700 casi (24.000 uomini e 5.700 donne). Il tasso annuo di mortalità in Italia per tumori della vescica è di 19,8 per 100.000 nei maschi e di 3,4 per 100.000 nelle donne ed un numero di decessi rilevato nel 2015 di 5.7885 (4.545 maschi e 1.243 donne). La sopravvivenza in Italia dei tumori della vescica 6 a 5 anni dalla diagnosi è pari al 79%. Circa il 50% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante, sviluppa ripresa di malattia locale o a distanza, il 10-15% circa dei pazienti si presenta invece con malattia metastatica all'esordio.

Lo standard attualmente per il trattamento della malattia uroteliale metastatica è rappresentato da schemi di chemioterapia contenenti cisplatino che risultano in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 13-16 mesi. Il trattamento di prima linea per pazienti fit per il cisplatino dovrebbe prevedere schemi come GC (Cisplatino + Gemcitabina), M-VAC (Metrotexate, Vinblastina, Doxorubicina e Cisplatino) o HDMVAC. L'associazione GC, a parità di efficacia, è risultata associata ad una minore tossicità con una mediana di sopravvivenza di 14 mesi e ad un tasso di risposte obiettive di 49%. Recentemente, lo studio JAVELIN BLADDER 100 ha dimostrato che il trattamento di mantenimento con Avelumb, inibitore del checkpoint immunitario PDL1, è in grado di prolungare la sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico della vescica o delle vie urinarie in risposta alla chemioterapia di prima linea a base di platino. Il farmaco ha avuto la registrazione EMA nel dicembre 2020, a seguito della quale la società

Prof. Lorenzo Antonuzzo

Largo Brambilla, 3 – 50134 Firenze

Telefono +39 055 7949185

e-mail: lorenzo.antonuzzo@unifi.it - Sito Web: www.dmsc.unifi.it

P.IVA | Cod. Fis. 01279680480



produttrice ha aperto la possibilità di richiedere la fornitura gratuita del farmaco per uso compassionevole per i pazienti italiani, su richiesta dei singoli centri. Pembrolizumab, inibitore del checkpoint immunoterapico PD1 ha dimostrato di essere superiore alla chemioterapia come trattamento di seconda linea con una OS di 10.3 mesi vs 7.3 mesi. La sopravvivenza a 24 mesi è stata raggiunta nel 27% dei pazienti con il pembrolizumab verso il 14% con la chemioterapia. Il farmaco è stato approvato anche in Italia come trattamento di seconda linea ma non è ancorarimborsabile in prima linea per i pazienti unfit al cisplatino con espressione PDL1 maggiore del 10%.

Promettenti sono i risultati con gli inibitori del Fattore di crescita fibroblastico (FGFR2-3). Crescente è la letteratura sulle differenze biologiche e molecolari tra le neoplasie uroteliali. La classificazione più utilizzata distingue le neoplasie in luminali, luminali papillari, luminali infiltrante, basale-squamoso e neuronale. La classificazione potrà selezionare i pazienti ai quali offrire una diversa terapia (chemioterapia, immunoterapia, inibitori di FGFR2-3).

Nonostante l'avvento dell'immunoterapia abbia drammaticamente rivoluzionato la prognosi di questi pazienti, circa il 50% dei pazienti affetti da carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico presenta una resistenza a tali trattamenti. Una delle sfide principali in campo oncologico è attualmente rappresentata dalla ricerca circa i meccanismi che sottendono a tale resistenza e i meccanismi per superarla.

In termini di prevalenza di patologia, l'attività clinica della nostra struttura registra dati simili alle stime nazionali, mostrando un significativo flusso di pazienti di ogni stadio seguiti per neoplasie genitourinarie. Questi pazienti rappresentano circa il 40% di tutti i pazienti trattati dalla nostra struttura, più della metà dei quali con diagnosi di carcinoma uroteliale della vescica.

Obiettivi: Nell'ottica della personalizzazione della strategia terapeutica, al fine di garantire un percorso di cura attento alle caratteristiche cliniche e molecolari, ogni paziente con neoplasia localmente avanzata o metastatica necessita di una condivisione multidisciplinare sia ab initio, sia negli snodi decisionali cruciali del suo percorso terapeutico. L'aspetto multidisciplinare prevede la collaborazione di più specialisti di ambito oncologico, chirurgico, radiologico-interventistico e radioterapico. Nella nostra struttura sono appunto previsti incontri settimanali prestabiliti, che vedono la partecipazione di professionalità diverse, aventi come obiettivo il miglioramento della qualità del percorso di cura offerto mediante un più accurato processo decisionale.

Nel tempo della medicina di precisione, anche lo sviluppo di nuovi farmaci si è allineato con le nuove istanze di personalizzazione del trattamento, con l'obiettivo di



individuare strategie terapeutiche di combinazione (ad esempio, immunoterapia in associazione a terapie a bersaglio molecolare) e piattaforme sensibili che consentano di superare le resistenze che si sviluppano ai trattamenti standard.. E' necessario aspettarsi che le tecniche di whole-exome e whole-genome sequencing siano presto a disposizione delle principali strutture di cura. Ciò implicherà una crescente mole di informazioni da elaborare, sintetizzare e interpretare, che può risultare scoraggiante se accolta senza organicità. La formazione oncologica generale, infatti, non può supplire a tutte le istanze che si stanno profilando, né tenere facilmente il passo del continuo avvicendamento di informazioni molecolari sempre più complesse.

A tal proposito è quanto mai essenziale formare in maniera specifica un ricercatore che, ponendosi a ponte tra la ricerca traslazionale e la pratica clinica, possa andare a colmare il gap tra le tecniche di biologia molecolare e le nuove strategie terapeutiche, anche nell'ambito di studi clinici, costantemente in evoluzione e la attività assistenziale quotidiana.

Nello specifico, il ricercatore parteciperà agli incontri settimanali del Gruppo Oncologico Multidisciplinare, coadiuvando il personale strutturato nella discussione dei casi clinici, acquisendo esperienza specifica nella diagnosi e nella gestione terapeutica complessa, cercando di comprendere le possibilità di implementazione della personalizzazione del trattamento ed integrando i dati clinici con le tecniche di profiling disponibili.

Formato sulle possibilità e sui limiti delle tecniche di molecular profiling, il ricercatore avrà inoltre il compito di favorire la creazione di molecular tumor boards (MTBs). I MTBs hanno un ruolo sempre più rilevante sia nella selezione del paziente da sottoporre a sequenziamento molecolare, sia nella valutazione di quale sia l'ampiezza ottimale del sequenziamento per ogni singolo caso. Ciò apre anche alla possibilità di interpretare i risultati ottenuti sulla base della letteratura scientifica disponibile e all'opportunità di discutere le possibilità terapeutiche e l'eventuale arruolamento in trial clinici.

Al fine di connettere la ricerca traslazionale alla pratica clinica quotidiana, il ricercatore avrà la possibilità di promuovere momenti di incontro tra clinici e ricercatori. Tali occasioni potranno essere utili per conoscere le possibilità da offrire ai pazienti in ambito di indagine molecolare, creare una rete tra i professionisti maggiormente implicati nel settore, discutere eventuali problematiche emergenti e trovare soluzioni condivise che facilitino il percorso di cura.

Infine, la crescente personalizzazione del percorso di cura e la sempre maggior conoscenza della firma genetica sottesa a ciascun tumore di ciascun paziente impone l'aggiornamento del PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) del paziente con carcinoma del uroteliali, allo scopo di consentire percorsi sicuri, definiti, standardizzati e di alta qualità assistenziale. Il ricercatore avrà la possibilità di aiutare ad implementare la creazione del percorso che i pazienti con carcinoma



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DIPARTIMENTO DI
MEDICINA SPERIMENTALE
E CLINICA

uroteliale che afferiscono alla nostra struttura avranno a disposizione, dalla diagnosi al trattamento.

Il nostro gruppo è impegnato da molti anni nella ricerca clinica e traslazionale nel campo dei tumori del tratto genitorinario.

In questo momento stiamo cercando di incrementare la ricerca traslazionale e l'approccio multidisciplinare al trattamento dei tumori del uroteliali.

Per questi motivi abbiamo necessità di formare un medico specialista in Oncologia Medica che possa acquisire ulteriori abilità in questo settore e sviluppare progetti di ricerca con approccio multidisciplinare.

Il ricercatore collaborerà nella discussione dei casi clinici, migliorando le sue conoscenze e la sua expertise nel processo decisionale diagnostico e terapeutico.

Questi nuovi skills saranno utili e necessari anche per i programmi di ricerca traslazionale attivi presso la nostra SODc.

Il progetto prevede la figura di un medico oncologo ed avrà la durata di 2 anni. I fondi richiesti per l'attivazione del grant sono 33.000 euro/anno (totale lordo del compenso).



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DIPARTIMENTO DI
MEDICINA SPERIMENTALE
E CLINICA