

AURO.it

Associazione Urologi Italiani

6^a AUROLINE

Linee guida per il

CARCINOMA VESCICALE:

2. il tumore infiltrante, localmente avanzato e disseminato 2002

A cura di:

Giorgio Arcangeli (Roma)

Franco Bardari (Torino)

Alberto Bossi (Leuven)

Giario Conti (Como) *coordinatore*

Enrico Cortesi (Roma)

Roberto Labianca (Bergamo)

Massimo Maffezzini (Rozzano – Milano)

Caterina Messina (Bergamo)

Tommaso Prayer Galetti (Padova)

Sebastiano Spatafora (Reggio Emilia)

Si ringraziano per la collaborazione:

Mauro **Caterino** (Roma)

Lorenzo G. **Luciani** (Udine)

Fabrizio **Nelli** (Roma)

Evandro **Nigrisoli** (Reggio Emilia)

Giovanni Luigi **Pappagallo** (Noale)

PRESENTAZIONE

Carissimo collega e socio,

ho il grande piacere di presentarTi le Auroline V e VI, dedicate al carcinoma vescicale, superficiale ed infiltrante.

Sono sicuro che queste opere verranno consultate ed utilizzate da numerosissimi colleghi italiani, come avviene per la I Auroline sulla calcolosi e per le altre sul Carcinoma prostatico, che sono diventate dei “must” per l’urologo pratico.

Redigere una linea guida non è un lavoro facile, anche Associazioni molto più grandi della nostra hanno fatto e fanno fatica. Altre non ci sono mai riuscite o addirittura non ci hanno nemmeno provato.

Una linea-guida costa molta fatica e molto denaro, denaro che ovviamente viene dalla generosità dello sponsor, in questo caso l’Aventis. Denaro in meno per attività congressuali, per ospiti stranieri, per eventi sociali, per promozione, ma denaro assolutamente ben speso, a mio parere il miglior investimento che una associazione scientifica possa fare.

Un grazie grande quanto lo sforzo che hanno fatto a tutti quelli che hanno collaborato alla stesure di queste Auroline, saranno compensati dalla soddisfazione di aver fatto un buon lavoro !

Come le altre , le Auroline V e VI saranno disponibili on line sul nostro sito www.auro.it, consultale ed inviaci i tuoi commenti.

Il Presidente
Paolo Puppo

INDICE

1. Introduzione	1
1.1. Introduzione	3
1.2. Perché una linea guida	4
1.3. Metodologia	6
1.4. Guida al testo	8
2. Definizione, Diagnosi e Stadiazione	11
2.1. Definizione	13
2.2. Sintomatologia	14
2.3. Fattori prognostici	15
2.4. Modalità del prelievo bioptico	19
2.5. L'imaging	22
3. Stato dell'arte dei mezzi terapeutici	25
3.1. La cistectomia	27
3.2. Le derivazioni urinarie	35
3.3. Le terapie di risparmio d'organo	39
3.3.1. La chirurgia conservativa	39
3.3.2. La radioterapia	44
3.3.3. La chemioradioterapia	50
3.4. La chemioterapia adiuvante e neoadiuvante	55
3.5. La chemioterapia delle forme avanzate e disseminate	59
3.6. La terapia delle recidive	67
4. Qualità della vita	69
4.1. Perché valutare la qualità della vita	71
4.2. Misurare la qualità della vita	72
4.3. Definizione di qualità della vita	73
4.4. Strumenti per la valutazione della QdV	74
4.5. QdV e carcinoma infiltrante	77
4.6. Conclusioni	84
5. Raccomandazioni	87
6. Bibliografia	95
7. Appendici	117
7.1. Sistemi di stadiazione	119
7.2. Elenco questionari inviati e elenco invitati	
Consensus Conference	121
7.3. Consensus Conference	125

1. INTRODUZIONE

1.1. Introduzione

Questa AURoline è la sesta iniziativa AURO nel campo delle linee guida e rappresenta la seconda linea guida del progetto sul Carcinoma Transizionale della Vescica. Ha per argomento “Diagnosi, stadiazione e trattamento del Carcinoma Vescicale localmente avanzato e metastatico” e fa seguito alla linea guida su “Diagnosi, Stadiazione e Terapia del Carcinoma vescicale superficiale”, pubblicata l’anno scorso.

È indubbio che ancora oggi la diagnosi e soprattutto il trattamento del carcinoma vescicale avanzato e/o metastatico rappresenta una sfida non solo per l’urologo, ma anche per l’oncologo medico e il radioterapista e, in ultima analisi, per il paziente affetto da una malattia che ne mette quasi sempre a repentaglio la vita (sia in termini quantitativi che qualitativi).

Questa linea guida assume pertanto una notevole importanza se è vero che in questi ultimi 20 anni si sono susseguiti una serie impressionante di studi da un lato volti a cercare la migliore combinazione terapeutica possibile per salvare o prolungare la vita del paziente, dall’altro tesi a ricercare soluzioni sempre meno invalidanti e, se possibile, più idonee a mantenere un accettabile livello di qualità di vita laddove la quantità non sia un obiettivo perseguibile. Inoltre, più che in altri campi dell’oncologia urologica, si è venuta evidenziando la necessità di una collaborazione di diverse figure specialistiche (urologo, oncologo medico, radioterapista) come specchio di un modo di vedere le cose più ampio e se vogliamo meno fatalista che ha portato a una sempre più estensiva applicazione di trattamenti potenzialmente sinergici, vuoi chirurgico vuoi radiante vuoi chemioterapici variamente combinati fra di loro, sia con intento definitivo e curativo sia con intento palliativo.

Come già detto a proposito delle precedenti linee guida, se lo spirito con cui viene valutata questa linea guida è quello di voler trarre una risposta definitiva circa quello che sia il migliore trattamento in assoluto per questa variegata patologia, il lettore potrebbe rimanere deluso. Pur essendo numerosi gli studi di cui disponiamo, alcuni anche pregevoli, randomizzati, controllati, ben disegnati in particolare per le possibilità di associazione della chemioterapia adiuvante o neoadiuvante alla chirurgia e alla radioterapia, il dato frustrante è che ancora oggi faticiamo ad ottenere un significativo incremento di sopravvivenza in questi pazienti e questo inevitabilmente limita la nostra capacità di stabilire con certezza scientifica quale sia il trattamento ottimale. Molta strada è stata fatta ma certamente molta ancora ne resta da fare e non ci possiamo certo attribuire la capacità di fornire risposte che nessuno ancora possiede; alcuni punti fermi però possono essere evidenziati, così come possono essere messe in luce le strade che si stanno percorrendo e sulle quali ancora non vi è consenso.

A tutt’oggi affermazioni definitive non si possono fare e le incertezze sono forse più numerose delle certezze.

Abbiamo così provato a fornire uno spettro quanto più esauriente delle possibilità terapeutiche potenzialmente applicabili, sottolineando come alcuni aspetti siano più chiari ed altri meno.

1.2. Perché una linea guida

Per rispondere a tale quesito, riproponiamo esattamente quanto detto nella precedenti linee guida in quanto ci pare perfettamente congruente. Infatti l'esigenza di disporre di linee guida si propone sempre più forte ogniqualvolta ci si trova a dover prendere decisioni cliniche in campi ancora controversi. Disporre di sintetiche informazioni sul rationale delle varie opzioni disponibili, permette al clinico una decisione, pur sempre soggettiva, ma peraltro fondata su solide basi logiche. Infatti a questo servono le linee guida, a fornire al clinico raccomandazioni di comportamento, come recita la definizione più accettata: *le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche.*

Con quest'affermazione si evince una seconda motivazione che sottende all'esigenza di disporre di linee guida: conoscere qual è l'azione più appropriata per risolvere un dato problema diagnostico o terapeutico. Ognuno di noi sente l'esigenza di avere dei sicuri riferimenti scientifici - non parliamo di certezze perché la medicina non è una scienza esatta come la matematica - per assistere efficacemente i propri pazienti e nel contempo rivendica una libertà d'azione per meglio personalizzare l'assistenza al singolo caso. Conoscere l'appropriatezza delle proprie prestazioni significa garantire l'efficacia della propria pratica clinica pur nell'individualità irrinunciabile della persona. In altre parole significa fornire la prestazione più congrua nel risolvere un determinato problema. Conviene ribadire che conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è la base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica. E' solo su questa base che si può organizzare l'attività clinica. In altre parole e ad onta di tante prassi consolidate ma illogiche, l'efficacia è propedeutica all'efficienza; infatti nessuno può pensare di organizzare l'attività se non sa di quale attività si tratti.

Disporre di linee guida significa dunque disporre di un indirizzo di riferimento nel prendere decisioni, e ancora, disporre di una guida dell'**efficacia delle prestazioni** per una data problematica clinica. In quest'ultima accezione significa porre le basi razionali per un'obiettivo valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio, come da tante parti si viene sollecitati a fare da chi ha formazione mentale prettamente burocratica volta all'organizzazione del lavoro senza curarsi delle caratteristiche del lavoro stesso. Non a caso sentiamo sempre più spesso parlare di linee guida nelle nostre aziende sanitarie a livello amministrativo.

Ma a questo proposito occorre essere particolarmente attenti a *non equivocare* il significato e quindi il metodo di costruzione delle linee guida. Cosa sia una linea guida l'abbiamo riferito sopra, e una linea guida deve essere prodotta attraverso un processo metodologico sistematico. Anche se viene chiamata linea guida, una serie di indicazioni prodotte in un ufficio da funzionari non è una linea guida. Il metodo di costruzione di una linea guida e le sue caratteristiche si devono basare su un *processo metodologico* che è ben codificato ed accettato dalla comunità scientifica. *Le linee guida sono uno strumento di metodologia clinica* e sul rigore metodologico fondano la loro affidabilità. Qualsiasi altro modo di produrre indicazioni o consigli non è una linea guida: a questo proposito conviene anche riferire che la linea guida è

ben diversa, sia nella costruzione che nell'uso, da altri strumenti metodologici comunemente impiegati. È diversa dal protocollo - *schema predefinito di comportamento diagnostico-terapeutico* - che trova applicazione in ambiti peculiari e predefiniti, come ad esempio in un reparto o per uno studio clinico, ed è anche tutt'altra cosa rispetto ad uno standard: *entità di riferimento dei livelli quantitativi di soglia minimi e massimi dell'assistenza sanitaria*.

Poiché come abbiamo ribadito sopra nella elaborazione delle linee guida il metodo utilizzato è certamente il fattore caratterizzante, conviene evidenziarne le caratteristiche.

1.3. Metodologia

1.3. – Metodologia della linea guida

Richiamandoci a quanto affermato nella precedente linea guida, è doveroso sottolineare come esistano ormai da tempo in molte nazioni i documenti ufficiali finalizzati a fornire i criteri metodologici per l'elaborazione e la diffusione delle linee guida [1-7]. Ricordiamo altresì il *documento* prodotto dalla commissione FISM riguardante la metodologia raccomandata per produrre e diffondere le linee guida [8], che nel 1998 è stato pubblicato a puntate su AUROnews.

Nella costruzione della presente linea guida abbiamo seguito i criteri raccomandati nel documento citato, peraltro già utilizzati per l'elaborazione delle precedenti linee guida e specificamente è stato seguito il seguente percorso metodologico:

1. Identificazione dell'argomento
2. Identificazione degli utenti, che per il trattamento del carcinoma vescicale avanzato e metastatico sono principalmente: urologi, radioterapisti, oncologi, e medici di medicina generale.
3. Identificazione di una commissione di esperti con il compito di analizzare l'evidenza scientifica esistente in letteratura sui singoli argomenti.
4. Revisione della letteratura e definizione dello stato dell'arte.
5. Stesura di una prima bozza in cui sono sottolineati i dati acquisiti e soprattutto i punti controversi.
6. Compilazione di un questionario da inviare a tutti i potenziali utilizzatori della linea guida, per conoscere l'atteggiamento corrente tenuto da essi nei confronti della patologia.
7. Valutazione dei risultati del questionario ed identificazione dei punti da discutere.
8. Convocazione di una Consensus Conference in cui vengono discussi i punti controversi, su cui ancora non esiste consenso, ma anche esposti i dati acquisiti nell'ambito della letteratura scientifica e dell'esperienza clinica internazionale ma anche quella che è ad oggi la realtà del nostro sistema sanitario.
9. Stesura del testo definitivo.
10. Pubblicazione, diffusione ed applicazione delle linee guida.

È intuitivo che ciò che oggi è stato prodotto con metodologia sistematica è destinato ad evolvere nel tempo e quindi potrà e dovrà essere domani aggiornato. Non solo ma una linea guida ha dignità di esistere se viene *diffusa ed applicata* e proprio dalla sua applicazione deve essere rilevata l'affidabilità di una linea guida. Quindi deve essere operato un *controllo della sua qualità*, ovvero un controllo di quanto una specifica linea guida sia in grado di influire sulle decisioni cliniche. In ogni caso la costruzione di una linea guida è un processo continuo

mai finito, su cui l'organizzazione che l'ha prodotta deve avere un'irrinunciabile attenzione finché nell'utenza non ne scemi la necessità.

Le raccomandazioni esplicitate in una linea guida, risultato finale del processo metodologico costruttivo della medesima, non hanno tutte lo stesso valore, bensì sono caratterizzate da gradi diversi di **forza**: *la forza di una raccomandazione* deriva direttamente dalla sua **fondatezza**, cioè dalla consistenza scientifica su cui essa si basa.

Pertanto forza e conseguentemente fondatezza delle raccomandazioni rappresentano le caratteristiche qualificanti di una linea guida. *Fondatezza* significa *consistenza* con la letteratura scientifica. È chiaro che è ben diversa l'evidenza prodotta da uno studio scientifico controllato prospettico randomizzato con adeguato disegno e analisi dei risultati rispetto ad uno studio non controllato. Se una raccomandazione si basa su evidenze prodotte con metodologia incontrovertibile avrà dunque una forza molto maggiore che se si basa soltanto su studi non controllati o addirittura su opinioni di esperti.

Il lavoro più gravoso che grava sulla commissione che si deve occupare della costruzione di una linea guida è proprio quello di analizzare la letteratura in modo da evincere e quindi distinguere le evidenze metodologicamente incontrovertibili dalla materia dubbia, che richiede ulteriori approfondimenti e discussioni e che comunque non può avere la dignità di una raccomandazione. Ed è ciò che in questo lavoro è stato fatto.

1.4. Guida al testo

Nel capitolo 2 (**Diagnosi e stadiazione**) vengono analizzate le indicazioni correnti per quanto riguarda il problema della diagnosi e soprattutto della stadiazione clinica del carcinoma vescicale avanzato e metastatico, così come è già stato fatto per il carcinoma prostatico e per quello vescicale superficiale.

Nel capitolo 3 (**Stato dell'arte dei mezzi terapeutici**) vengono raccolti i contributi riguardanti le diverse opzioni terapeutiche oggi disponibili e le loro possibili combinazioni in protocolli multidisciplinari. Tali contributi vogliono riassumere da un lato quella che è l'esperienza nei diversi settori degli Autori, dall'altro riportare un aggiornamento attuale e preciso di quanto, sull'argomento, si ricava dalla letteratura.

Nel capitolo 4 (**Qualità della vita**) viene affrontato il problema, oggi molto più pressante di ieri, di come valutare la qualità della vita dei pazienti affetti da cancro invasivo della vescica sia in relazione alla malattia che ai trattamenti che si progetta di mettere in opera; vi è da un lato una sempre più ampia presa di coscienza, da parte del personale sanitario, che questa valutazione diventa di importanza capitale laddove le opzioni terapeutiche a disposizione non possano avere intento curativo e dall'altro una scarsa o nulla conoscenza di come questa valutazione debba essere effettuata e inserita nell'iter decisionale del medico e del paziente.

Proprio per l'importanza sempre maggiore che il problema della valutazione della qualità della vita è andato assumendo negli ultimi anni e per l'influenza che tale valutazione può avere nelle scelte terapeutiche, abbiamo deciso di dedicare all'argomento un capitolo a sé stante, ove il lettore possa trovare raccolto e sintetizzato quanto è oggi assodato e quanto ancora resta da indagare e da codificare in merito.

Nel capitolo 5 (**Raccomandazioni**) si è cercato di riassumere i principi ispiratori della scelta terapeutica e i criteri sui quali questa deve fondarsi. Sono espresse delle raccomandazioni che sintetizzano il parere clinico-scientifico degli esperti; si armonizzano con i dati della Consensus Conference; rispecchiano quanto ricavato dalla meta analisi della Letteratura.

A questo proposito i lavori più significativi riportati nel testo sono elencati consecutivamente in ordine di citazione nel capitolo 6 (**Bibliografia**).

Nel capitolo 7 (**Appendici**) sono elencate le domande proposte e le risposte ottenute sia con il questionario postale che con il dibattito interattivo della Consensus Conference. Sono anche riportati gli schemi di categorizzazione TNM del 1992 e del 1997

Occorre da ultimo sottolineare un punto importantissimo riguardante le **raccomandazioni** espresse in questa linea guida. Come sopra accennato le raccomandazioni hanno **forza** diversa a seconda dell'evidenza scientifica in primis e del consenso degli specialisti in secundis: pertanto nelle indicazioni si è cercato di esplicitare il più possibile la forza delle raccomandazioni. Nel testo sarà quindi cura del lettore evincere tale forza, che è deducibile appunto dal contesto descrittivo. Che cosa si *deve* fare distinguendolo da che cosa si *può* fare sarà quindi lasciato al clinico che nella valutazione del testo non ha un ruolo passivo di mera assunzione

delle raccomandazioni (se così fosse si poteva riassumere tutto il lavoro della linea guida negli algoritmi) bensì di attiva responsabilità decisionale nell'applicare le raccomandazioni. La scelta di usare quando sarà possibile le raccomandazioni più forti, lasciando le raccomandazioni con meno forza a circostanze particolari, deve essere un processo critico basato sulla valutazione di tutte le evidenze all'uopo fornite con il testo. In ogni caso sarà compito del clinico assumersi la responsabilità di preferire raccomandazioni deboli quando raccomandazioni forti sono possibili.

In conclusione si è voluto fornire con il testo così articolato una linea guida dinamica di riferimento alla pratica clinica applicabile nella quasi totalità delle circostanze che si presentano quotidianamente: sono semplicemente un supporto tecnico alle scelte cliniche che ha la presunzione di far risparmiare tempo e fatica ma soprattutto di ottimizzare il percorso terapeutico del carcinoma vescicale infiltrato, avanzato o disseminato.

FORMATO DEI RICHIAMI NEL TESTO

In parentesi quadra [] sono riportate le voci bibliografiche citate in ordine di comparizione. Es: [291]. Più voci per un medesimo punto sono raggruppate nella medesima parentesi. Es: [363,469]. Se i numeri di riferimento sono uniti da un trattino, es [144-188] significa che vengono citate tutte le voci comprese tra i due numeri.

In parentesi graffa { } sono richiamate le *TABELLE* contrassegnate con il medesimo numero del capitolo cui si riferiscono. Se ricorrono più tavole nel medesimo capitolo queste sono citate successivamente con il numero del capitolo cui viene aggiunto il numero d'ordine preceduto da -.

Es: {*TAVOLA 2.3.-2*}

Segni di richiamo nelle tabelle, es: †, °, *, §, #, ecc., rimandano alle didascalie della tabella stessa.

I rimandi ad altro capitolo o paragrafo o capoverso vengono citati in corsivo fra parentesi tonda. Es: (*VEDI 2.5.1.*)

2. Definizione, Diagnosi e Stadiazione

2.1. Definizione

L'incidenza del carcinoma vescicale di tipo transizionale (TCC) nei paesi occidentali è andata progressivamente aumentando negli ultimi 20 anni. Nel 1996 è stata fatta diagnosi di TCC in circa 56.000 pazienti negli Stati Uniti [9], 9.000 in Francia [10], 2000 in Svezia [11], 8.000 in Spagna [12] e 1120 in Belgio.

Di tutti i pazienti, una percentuale oscillante fra il 75 e l'85 % presentava malattia superficiale, vale a dire confinata alla mucosa (T_a – T_{is}) o alla sottomucosa (T₁).

Il restante 15-25 % dei pazienti presenta all'esordio una malattia muscolo invasiva (T₂) o estesa al di fuori della vescica (T₃-T₄) o ai linfonodi regionali [9]; di questi una piccola percentuale presenta metastasi a distanza al momento della diagnosi

Adottando il sistema di classificazione TNM del 1997, (vedi appendice) [13] si intende per carcinoma vescicale muscolo-invasivo in stadio T₂ (invasione della parete muscolare nella sua metà superficiale T_{2a} o a tutto spessore, T_{2b}); per neoplasia localmente avanzata si intende una neoplasia che si estende al grasso perivescicale (T_{3a}-bb) o agli organi vicini (T_{4a}-b).

Si parla di malattia disseminata o avanzata quando siano presenti metastasi linfonodali (categorie N₁₋₃) o a distanza (categoria M₁).

Ricordiamo che rispetto al TNM del 1992 [14] la differenza sostanziale è data dal fatto che nella nuova edizione i tumori che infiltrano la muscolare a tutto spessore sono stati passati dalla categoria T_{3a} a quella T_{2b}, riservando alla categoria T₃ i tumori estesi, microscopicamente o microscopicamente al grasso perivescicale; questo ha senza dubbio portato a una semplificazione concettuale per cui nel testo si farà riferimento sempre al TNM 1997, indicando, ove questo non sia possibile, l'eventuale categorizzazione secondo l'edizione del 1992.

Le categorie patologiche (pT, pN e pM) corrispondono completamente alle categorie cliniche.

Di grande importanza, soprattutto dal punto di vista prognostico, è la classificazione istologica (grading istopatologici) proposta dall'organizzazione mondiale della sanità (OMS – WHO) e generalmente accettata ovunque [15].

In essa la cellularità neoplastica viene distinta a secondo del grado di differenziazione in ben differenziata (G₁), moderatamente differenziata (G₂) e poco differenziata o indifferenziata (G₃) (vedi appendice)

2.2. Sintomatologia

Il riconoscimento precoce dei sintomi iniziali che si traduce in precocità diagnostica rappresenta ad oggi il fattore più importante per migliorare la prognosi di un paziente affetto da neoplasia vescicale; di questi sintomi il più frequente, quasi costantemente il primo accusato dal paziente, è l'ematuria, spesso asintomatica e "capricciosa"; essa non è sempre e direttamente correlata con il grado di estensione della neoplasia e ancor meno con il suo grado di infiltrazione, potendo variare da un'ematuria macroscopica che immediatamente mette in allarme il paziente a un'ematuria microscopica scoperta in occasione di un esame delle urine eseguito per altri motivi.

Il secondo sintomo per frequenza è importanza è rappresentato dalla presenza di disturbi di tipo irritativi quali urgenza menzionale, disuria pollachiuria etc., in genere attribuiti a fatti cistitici, e generalmente associati a una neoplasia che interessa la regione trigonale o del collo vescicale o quando sia presente un carcinoma in situ; in particolare quando l'esame colturale dia esito negativo, la possibilità di una patologia neoplastica deve essere presa in attenta considerazione e scrupolosamente indagata.

Mentre esiste consenso sul fatto che il primo sospetto in caso di ematuria macroscopica, specie se asintomatica, debba essere quello di una patologia neoplastica, meno concorde è la linea di comportamento in presenza di microematuria; dall'analisi dei dati della letteratura emerge che nei pazienti al di sopra dei 50 anni con microematuria asintomatica, l'incidenza di una neoplasia vescicale occulta è intorno al 5%; tale percentuale sale al 10% quando la microematuria si accompagna a sintomi di tipo irritativo.

Come per altre patologie neoplastiche urologiche (in particolare il carcinoma della prostata) uno screening sulla popolazione basato sulla presenza di microematuria non può tuttavia essere proposto in quanto il suo valore predittivo positivo è troppo basso (0,5%) per rendere utile uno screening di massa; può essere indicato per le popolazioni esposte a rischi ambientali noti o nei fumatori "pesanti" (20 o più sigarette al di).

2.3. Fattori prognostici

Il carcinoma della vescica è una malattia che presenta spiccata disomogeneità nella sua storia naturale.

La sopravvivenza a 5 anni varia dal 90% nei tumori superficiali ben differenziati, allo 0-10% in caso di invasione della parete pelvica.

Molti fattori clinici e patologici risultano determinanti nell'evoluzione della malattia e nelle scelte terapeutiche. Risulta quindi necessaria una selezione rigorosa dei pazienti che possono potenzialmente trarre beneficio da tali trattamenti.

Fra i criteri prognostici possiamo distinguere fattori legati alla neoplasia e fattori legati al paziente. [16]

Fattori prognostici legati alla neoplasia:

volume tumorale
stadio
grading
assetto biologico molecolare.

Fattori prognostici legati al paziente:

Performance Status (P.S.),
età
sesso
livello di emoglobina circolante.

In particolare:

1. l'infiltrazione muscolare è correlata con la sopravvivenza a 5 anni, che risulta pari al 20% nei T3, < al 10% nei T4 o N(+), non superando il 5% nella malattia metastatica. [17,18]
2. interessamento linfonodale: presente nel 30% dei casi, rappresenta un fattore prognostico peggiorativo con tendenza all'estensione metastatica entro 18 mesi. [18]
3. ureteridronefrosi: riflette l'estensione di malattia essendo strettamente correlata alla presenza di tumori muscolo-invasivi e malattia extravesicale [19]

Per la maggior parte degli autori, l'uropatia ostruttiva influenza significativamente la sopravvivenza, che a 5 anni scende dal 23% al 4% in presenza di ureteridronefrosi.

Aspetto istologico :

comprende grading, metaplasia epidermoidale, trombosi o embolie vascolari.

Il grading è uno dei fattori prognostici più importanti, correlato a riduzione della sopravvivenza. [18]

In un recente studio pubblicato su Journal Radiation Oncology [20] e che conferma i dati riportati in letteratura, tali fattori prognostici sono stati valutati in una popolazione di 105

pazienti con TCC invasivo, seguiti dal 1988 al 1996, trattati con terapia conservativa (turv seguita da 2-4 cicli di chemioterapia). Nei pazienti responsivi, il trattamento è stato completato con Radioterapia loco-regionale, nei non responsivi con cistectomia. Tale studio ha ribadito il valore prognostico indipendente del grading, dell'uropatia ostruttiva e dello stadio sulla sopravvivenza tumore specifica (D.S.S.). L'idronefrosi è risultata più rappresentativa dell'estensione locale di malattia rispetto al T. Lo stadio clinico tumorale influenza la sopravvivenza tumore specifica, soprattutto nel 1° anno dopo la terapia. Anche le metastasi viscerali (polmonari, epatiche) ed ossee rivestono un ruolo prognostico importante in termini di "scarsa risposta alla terapia" e di riduzione della stessa sopravvivenza.

In uno studio di fase III pubblicato nel 1997 [18, 21], per nessuno dei pazienti osservati durante follow-up a lungo termine, veniva riportata sopravvivenza a 6 anni, in presenza di metastasi ossee o epatiche. (Livello di evidenza I). Loehrer nel 1992 aveva riportato una media di sopravvivenza pari a 18.2 mesi nei pazienti con la miglior combinazione di fattori prognostici favorevoli, confrontata con soli 4.4 mesi nei pazienti con l'associazione peggiore. [22]

In uno studio di fase II pubblicato nel 1999 [18], Bajorin ha riportato un'analisi retrospettiva su 203 pazienti trattati con M-VAC dal 1983 al 1994, per determinare i fattori prognostici indipendenti. I pazienti sono stati suddivisi in 3 categorie di rischio correlate alla presenza o meno di metastasi e al Karnofsky Performance Status (K.P.S.).

1. Nessun fattore di rischio (K.P.S. > 80, nessuna metastasi viscerale) : sopravvivenza mediana 33 mesi, 33% a 5 anni.
2. Un fattore di rischio (K.P.S. < 80 o metastasi viscerali) : sopravvivenza mediana 13 mesi, 11% a 5 anni.
3. In presenza di entrambi i fattori di rischio, la sopravvivenza mediana scendeva a 9.3 mesi. E' stata rilevata una differenza statisticamente significativa nel profilo di sopravvivenza dei 3 gruppi di rischio ($P < 0001$).

E' stata infine esaminata la probabilità di risposta alla chemioterapia. Nei 3 gruppi la proporzione di pazienti con massima risposta è stata rispettivamente 78%, 74%, 36%. Il Performance Status assume quindi un ruolo determinante fra i fattori correlati al paziente, quale indicatore della disseminazione di malattia e della risposta e tollerabilità al trattamento. Al contrario l'età, il sesso, il livello sierico di emoglobina e la radicalità o meno della Turv, non hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa in termini di D.S.S. [20]

I progressi di biologia molecolare hanno individuato alcuni fattori prognostici molecolari, la cui applicazione in pratica clinica potrebbe favorire una più corretta selezione dei soggetti ad alto rischio e una migliore scelta terapeutica. [23] L'associazione fra i vari "markers biologici" e la loro correlazione con il grado, fornisce informazioni prognostiche più precise del grado istologico esclusivo. [24,25]

Si elencano qui di seguito alcuni fra i fattori biologici di "interesse" nel carcinoma della vescica localmente avanzato e/o metastatico, seppure ancora in fase di valutazione e con un livello di evidenza 3-4 :

- aneuploidia
- espressione p 53
- espressione p 21
- indice di proliferazione

- perdita di eterozigosi del cromosoma 9
- MiB -1 ; bcl -2 (e loro correlazione con p 53)
- EGFR
- C - erbB -2
- Topoisomerasi II
- ciclina D 1
- VEGF
- collagenasi
- eparinasi
- Timidilato -sintetasi (TS) e Diidropirimidine- deidrogenasi (DPD)

☞ P 53: E' attualmente l'unico marcatore molecolare utilizzabile nella pratica clinica. La sua sovraespressione è correlata con una minore responsività alla chemioterapia e ad una maggior mortalità. [16]

☞ Aneuploidia: [17]: percentuale di ricadute 3 volte superiore che in presenza di diploidia. E' stata inoltre rilevata una forte correlazione fra il contenuto in DNA o la ploidia, il grado di differenziazione cellulare, la profondità di invasione e la risposta alla chemioterapia.

☞ prot p 21: p 53 / p 21 positivo: Possibile indice prognostico favorevole come risposta alla chemioterapia. [25]

☞ indice di proliferazione 40% è correlato a maggior precocità e frequenza di ricaduta [16]

☞ perdita eterozigosi del cromosoma 9: correlato come p 53 a progressione da "CA in situ" a CA invasivo.

* p53 + bcl -2: effetto opposto e interattivo. il doppio ruolo di Bcl -2 dipende dalla presenza o meno di p 53:

* p53 assente / Bcl-2 presente = minor % di invasione

* p53 presente/Bcl-2 presente = non si osserva l'effetto protettivo di Bcl -2 con aumentata probabilità di invasione [24]

☞ E G FR +C-erbB-2: Positività per uno o entrambi in presenza di grading G3 sembrerebbe diminuire la percentuale di invasione [24]

I suddetti fattori, risultano prognostici se valutati singolarmente, ma l'analisi multivariata che include il grado istologico e i loro effetti interattivi è dubbia. Uno studio pubblicato su Cancer '98 rileva che G₂ e MiB1 (+) o p 53 (+) aumenterebbero l'invasività. [24]

☞ C - erb - B 2: amplificazione del gene come possibile significato prognostico negativo indice di aggressività della malattia associato a "grading" e stadio rappresenterebbero un punto fondamentale nella definizione della prognosi. [26]

Altri fattori prognostici in fase di valutazione per selezionare alcune categorie di pazienti a prognosi peggiore sono i seguenti:

- V E G F (vascular entotelial growth factor)
- B F G F (fibroblastic growth factor)
- topoisomerasi II

- Ciclina D₁
- collagenasi

- ☞ VEGF: alto rischio di sviluppare metastasi a distanza per aumentata angioinvasività dopo chemioterapia neo-adiuvante con M-VAC [27]
 - la sua sensibilità e specificità urinaria è risultata superiore alla citologia per diagnosi primaria e delle recidive.
 - possibile ruolo futuro nello sviluppo di strategie terapeutiche anti-VEGF. [28]
- ☞ Topoisomerasi II: Fattore prognostico negativo.
- ☞ Ciclina D₁ proteina regolatrice della proliferazione cellulare (fase G₁-S).
 - La sua espressione è significativamente maggiore nel carcinoma ben differenziato e a basso grado di malignità. [29]
- ☞ Collagenasi espressione correlata alla crescita e alla capacità di invasione tumorale. [30]
- ☞ Eparinasi potrebbe rappresentare un nuovo fattore prognostico. Comprende 3 enzimi in grado di degradare la matrice extracellulare (metalloproteinasi 2-9 ed eparinasi).
 - Nel TCC muscolo-invasivo e con linfonodi positivi è maggiormente espressa rispetto agli altri 2 enzimi.
 - Determina: distruzione della membrana basale, diminuita adesione cellulare e alla membrana stessa, rilascio di citokine e fattori di crescita.
 - Infine si nota un aumento dei microvasi, fenomeno apparso più significativo nel ca vescicale con alta espressione di eparinasi. [31]
- ☞ TS e DPD: Espressione di TS correlata con progressione dello stadio e del grading; la sua elevata espressività sembra essere prognostica per la recidiva del ca superficiale. Espressività 10 volte superiore nel ca invasivo rispetto alla mucosa normale. [31]

L'identificazione dei fattori prognostici sembra rivestire in definitiva un ruolo chiave per la scelta terapeutica, atta a migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita, così come per una diagnosi più accurata del carcinoma vescicale.

La comprensione del ciclo cellulare, delle interazioni fra cellule e matrice, e le recenti tecniche di immunoistochimica, indirizzano i futuri obiettivi della ricerca urologica a identificare quei fattori in grado di predire la risposta alla terapia e ad individuare i Pazienti candidabili a trattamenti più aggressivi.

2.4. Modalità del prelievo bioptico (TUR-B)

Nei paesi anglosassoni, dove la cultura della standardizzazione è da molto tempo radicata, ed ha portato all'elaborazione e all'uso di linee-guida da parte dei professionisti, le associazioni dei patologi hanno prodotto protocolli pratici per l'esame e la refertazione delle neoplasie dei diversi organi ed apparati, tra cui anche quelle vescicali [32,33]. Tali protocolli ovviamente, secondo le buone regole della "Evidence Based Medicine", vengono aggiornati prendendo in considerazione tutte quelle informazioni che, opportunamente validate, servono al clinico per selezionare il trattamento corretto, valutare la terapia, stimare la prognosi ed anche analizzare i risultati ottenuti [34-36], avendo anche come riferimento i sistemi di stadiazione in uso [37]. Quindi l'attenzione non è focalizzata esclusivamente sulla diagnosi in sé, ma vengono presi in considerazione tutti i parametri che condizionano la prognosi della neoplasia stessa, come puntualmente sottolineato nell'apposito capitolo di questa pubblicazione.

IL RUOLO DELL'UROLOGO

Lo scopo di tali protocolli, frutto della collaborazione tra professionalità diverse, è non solo quello di uniformare le informazioni contenute nel referto istologico, possibilmente con l'uso di una terminologia comune, ma anche di ricordare al clinico che il corretto invio del materiale e la presenza di notizie cliniche adeguate sono indispensabili per la corretta valutazione della lesione da parte dell'anatomo-patologo.

Modalità di invio dei campioni

Salvo casi specifici, come ad esempio la necessità di eseguire un esame estemporaneo intraoperatorio, o di ottenere tessuto per esami ultrastrutturali o da crioconservare in banche tissutali, il campione deve essere inviato in liquido fissativo, in quantità pari circa a 10 volte quello del campione prelevato. Quando l'urologo lo ritenga opportuno, ed in particolare nel caso di campioni da TURB particolarmente abbondanti, è consigliabile suddividere il tessuto in contenitori separati, in base alla sede del prelievo (ad esempio zona superficiale, porzione profonda, base di impianto, mucosa perilesionale, ecc.), in modo da facilitare il campionamento da parte del patologo e garantire una refertazione più accurata possibile [34, 36].

Dati clinici

L'urologo dovrebbe sempre riportare nella richiesta di esame le notizie cliniche salienti; ad esempio di fondamentale importanza per il patologo è essere informato su eventuali progressi trattamenti radioterapici o farmacologici endovesicali, che inducono modificazioni cellulari tali da poter indurre errori diagnostici [38]; ugualmente vanno segnalati progressi interventi, in grado di provocare lesioni come PSCN o granulomi necrotizzanti [39]. Nell'ambito degli esami citologici urinari, deve essere segnalata la presenza di calcoli, di recenti infezioni, di patologie ostruttive o se l'urina è stata ottenuta mediante catetere, tutte condizioni in grado di

provocare errate interpretazioni.

Ovviamente anche le impressioni cliniche rispetto all'estensione e all'infiltrazione della lesione sono fondamentali, se non altro perché, in caso di evidente discrepanza, il patologo è indotto a mettere in atto tutti i provvedimenti tecnici (esecuzione di nuove sezioni, ricampionamento del tessuto, ecc.), tali da evitare grossolani errori di diagnosi.

IL RUOLO DEL PATOLOGO

Il referto anatomico-patologico

Il referto dovrebbe contenere oltre ai dati prognostici riconosciuti e validati, anche le informazioni necessarie a garantire al clinico che l'esame del campione chirurgico, sia esso rappresentato da frammenti da TURB o da cistectomia, sia stato effettuato dal patologo con adeguate procedure [34, 40].

Per questo motivo nel referto non dovrebbe mancare una sezione di descrizione macroscopica comprendente, nel caso di campioni da TURB, il numero o il peso complessivo dei frammenti inviati e l'indicazione se i frammenti sono stati utilizzati tutti per essere successivamente esaminati al microscopio, oppure solo in parte.

In caso di cistectomia, in questa parte del referto dovrebbe essere presente la descrizione, oltre che della vescica, anche di tutti gli altri organi inviati, compresi i linfonodi sia isolati nel pezzo chirurgico che inviati come campioni separati; dovrebbero essere inoltre riportati sede, dimensioni, aspetto, profondità di invasione della neoplasia e suoi rapporti con i margini di resezione. A questa sezione descrittiva dovrebbe seguire l'elenco dei prelievi effettuati che dovrebbero sempre comprendere: la neoplasia, documentando il massimo punto di infiltrazione accertabile macroscopicamente e la zona di passaggio con la mucosa circostante di aspetto normale; la mucosa vescicale a distanza; i margini di resezione; gli eventuali linfonodi isolati; i prelievi rappresentativi da tutti gli altri organi e tessuti inviati.

Il punto cardine del referto anatomico-patologico rimane tuttavia la sezione dedicata alla valutazione microscopica ed alla diagnosi; di seguito vengono elencati i dati che dovrebbero essere riportati, necessari al clinico per procedere al miglior trattamento del caso.

- Tipo istologico, pattern di crescita e grado della neoplasia, specificando il sistema di grading utilizzato
- Estensione della neoplasia ai diversi strati della parete vescicale:
 - mucosa
 - tessuto connettivo sottoepiteliale, definito anche come lamina propria [40], comprendente la c.d. muscolaris mucosae
 - muscolare propria
 - tessuto connettivo perivescicale
- Presenza di eventuale invasione vascolare
- Presenza di altre condizioni patologiche vescicali
- Stato dei margini di resezione chirurgica
- Stato della prostata o di altri organi inviati nel campione (ureteri, uretra, vescicole seminali, utero, vagina)

· Stato dei linfonodi (riportando il numero totale dei linfonodi esaminati ed il numero di quelli eventualmente metastatici)

Ovviamente alcune delle informazioni elencate sono riportabili esclusivamente su pezzi chirurgici da cistectomia. Di contro nei campioni da TURB diventa indispensabile fornire all'urologo informazioni sulla presenza o l'assenza, nel materiale inviato, oltre che della mucosa, anche degli altri strati della parete vescicale; è intuitivo infatti che in caso di tumore invasivo, l'assenza della muscolare propria nel campione esaminato, non permette l'esatta stadiazione della neoplasia e deve essere quindi segnalato nel referto.

Infine nel referto dovrebbero essere riportati i risultati di tutti gli studi speciali eventualmente effettuati (p53, valutazione della ploidia, indici di proliferazione cellulari, alterazioni genetiche, ecc.), o perlomeno l'indicazione che essi sono in corso di esecuzione e verranno forniti successivamente.

2.5. L'imaging

La diagnosi di neoplasia vescicale e' oggi piuttosto agevole mentre una stadiazione accurata e' piu' difficile e prevede l'utilizzo di varie metodiche radiologiche. D'altronde una stadiazione accurata e' di fondamentale importanza ai fini della scelta terapeutica sia essa chirurgica e/o radio-chemioterapica. L'urografia attualmente non viene quasi piu' eseguita.

L'ecografia per via sovrapubica e' la metodica piu' utilizzata per la diagnosi di cancro della vescica e trova indicazioni nella valutazione del parametro T (TNM) per la possibilita' di valutare l'integrita' della linea ecogena parietale. L'ecografia trova le maggiori indicazioni negli stadi superficiali (T1) con una accuratezza che varia in letteratura dal 72% all'87% [42-47]. Negli stadi intermedi l'ecografia ha una accuratezza di circa il 60-70% nello stadio T2 e del 40% nello stadio T3 [42-47]. Nello stadio T4 l'accuratezza della metodica e' di circa l'83% [42,45,46]. L'accuratezza totale dell'ecografia nello staging del carcinoma vescicale varia dal 58 al 78% [42,46]. L'ecografia tranrettale puo' essere utilizzata per la diagnosi e la valutazione del parametro T nelle neoplasie localizzate in sede peritrigonale con una sensibilita' e una specificita' del 90-100% [42].

Nella valutazione delle adenopatie locoregionali l'ecografia presenta limiti relativi alle dimensioni dei linfonodi che non possono essere inferiori ad 1,5 cm. [45].

Comunque l'ecografia rappresenta la metodica piu' indicata nello stadio A per la semplicita' di esecuzione, i bassi costi e perche' non provoca disagi al paziente [44,46,47].

La Tomografia Computerizzata (TC) risulta piu' affidabile nella valutazione dell'estensione extraparietale, delle metastasi linfonodali e a distanza. Il ricorso alla TC e' giustificato solo nei casi in cui all'ecografia si dimostri una interruzione della linea ecogena parietale (stadio C). Oggi con la TC multislice e' possibile porre diagnosi di neoplasia vescicale anche con ricostruzioni endoscopiche tridimensionali (cistoscopia virtuale) ottenendo risultati confortanti senza l'invasivita' della cistoscopia [48,49].

La TC e' la metodica piu' utilizzata nelle neoplasie vescicali che superano lo stadio A all'ecografia.

Alcuni autori nella valutazione del parametro T hanno studiato con TC la vescica ripiena di urina o di soluzione fisiologica oppure con urina iodata o ancora con insufflazione gassosa [50-58]. In letteratura alcuni autori hanno riportato una accuratezza maggiore della insufflazione gassosa rispetto alle altre tecniche con paziente in decubito controlaterale alla sede della neoplasia [50,51,58]. Ormai in quasi tutti i centri viene utilizzata la TC spirale che permette una acquisizione volumetrica totale della vescica evitando cosı il mancato riconoscimento di piccole infiltrazioni parietali.

Nello stadio Ta-T1 la TC e' accurata nella valutazione del coinvolgimento della mucosa e della sottomucosa da parte della neoplasia. Non si riscontra infatti ispessimento della parete vescicale a livello della base d'impianto del tumore. L'insufflazione gassosa risulta piu' accurata (71-95 %) perche' permette a differenza delle altre metodiche (accuratezza 85-90%) di ottenere una ottimale distensione vescicale evitando cosı sovrastadiazioni [50,51,58].

Negli stadi T2-T3a non esistono grandi differenze nei valori delle tre metodiche per la impossibilita' della Tomografia Computerizzata di differenziare l'infiltrazione della muscolare superficiale dalla profonda (accuratezza 60-90%)[50,51,58].

Nello stadio T3b la TC con la tecnica della insufflazione gassosa e' la piu' accurata in quanto permette piu' chiaramente rispetto alle altre metodiche di valutare l'infiltrazione del grasso perivescicale (accuratezza 90-95%).

Nello stadio T4 le tre metodiche TC si equivalgono nella dimostrazione dell'infiltrazione degli organi contigui.

Per quanto riguarda la diffusione linfonodale la TC e' attualmente la metodica piu' accurata nella valutazione del coinvolgimento linfonodale da cancro della vescica anche se la diagnosi differenziale tra linfonodi iperplastici e neoplastici di dimensioni inferiori ad 1,5 cm e' difficile [52-54,56,57].

La TC e' metodica estremamente accurata anche per quanto riguarda la valutazione del parametro M per la possibilita' di riconoscere con grande accuratezza la presenza di metastasi a distanza ossee, polmonari epatiche etc.

Condizioni limitanti lo staging con TC del cancro della vescica sono rappresentate dalla ridotta o mancata distensibilita' delle pareti come nel caso delle vesciche retratte, da pregressa terapia radiante o nei processi infettivi sovrapposti. Altra condizione limitante lo staging con TC e' rappresentato dallo studio del pavimento vescicale che non permette una accurata valutazione dell'eventuale diffusione alla prostata [52,54]. Attualmente con le apparecchiature TC multislice, per la possibilita di ottenere ricostruzioni multiplanari, tale limite e' in parte risolto. I valori di accuratezza spesso variano in letteratura appunto per la continua evoluzione delle apparecchiature TC che permettono una sempre piu' accurata valutazione della parete vescicale e del grasso perivescicale.

Anche la Risonanza Magnetica (RM) si e' rivelata metodica accurata nella valutazione del cancro della vescica [59-61]. Gli alti costi non ne permettono ancora un utilizzo routinario nello staging. L'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico Gd-DTPA ha aumentato i valori di accuratezza della metodica nelle forme T1-T3a (85% vs 55% della TC e 58% della RM senza mdc) [62-65] e nelle forme T3b ed oltre (87%) [66]. L'utilizzo di mezzo di contrasto paramagnetico evita la tendenza della RM alla sovra e/o sovrastadiazione soprattutto negli stadi avanzati.[61]. Per ottenere uno studio accurato della vescica con RM, questa deve risultare distesa cosi' da dislocare le anse intestinali contigue e permettere una accurata valutazione delle pareti [59,64].

L'ipertrofia della parete vescicale presenta una intensita' di segnale analoga a quella normale, mentre l'edema o l'infiammazione presentano un'alta intensita' di segnale in RM [67]. Il segno di discontinuita' della parete vescicale in RM e' indicativo di neoplasia vescicale in stadio avanzato, mentre l'integrita della linea di bassa intensita' di segnale parietale fa porre diagnosi di neoplasia meno invasiva.

La RM risulta quindi piu' accurata negli stadi avanzati e nelle neoplasie del pavimento e del collo vescicale per la possibilita' di ottenere sezioni multiplanari.

La RM e' piu' accurata della TC nel distinguere l'ipertrofia parietale dal cancro mentre entrambe le metodiche non sono in grado di differenziare l'edema e l'infiammazione dalla neoplasia.

In definitiva quindi l'ecografia e' la metodica piu' utilizzata nello stadio A mentre la TC viene utilizzata negli stadi avanzati (T2-4) e nella valutazione dei parametri N ed M. La RM ancora non viene utilizzata di routine nella stadiazione delle neoplasie vescicali soprattutto per gli alti costi ma fornisce informazioni aggiuntive , specie dopo somministrazione di Gd-DTPA , nelle forme infiltranti il trigono e il pavimento con una accuratezza maggiore della TC e dell'ecografia.

3. Stato dell'arte dei mezzi terapeutici

3.1. La cistectomia

3.1.1. Definizione

La cistectomia radicale consiste nella rimozione della vescica insieme a prostata e vescicole seminali nell'uomo e a utero, ovaie e parete anteriore della vagina nella donna. Rappresenta il trattamento di scelta nelle neoplasie invasive della vescica. Il razionale su cui si fonda tale terapia è legato all'osservazione che il tumore primitivo della vescica di alto grado si approfondisce progressivamente attraverso la lamina propria fino alla tonaca muscolare, al grasso perivescicale e alle strutture adiacenti con un'incidenza crescente di metastasi linfonodali e a distanza in maniera proporzionale allo stadio patologico [68]. Secondo molti autori rappresenta il trattamento di scelta in caso di neoplasie vescicali infiltranti il muscolo [69].

3.1.2. Risultati

Attualmente la cistectomia radicale garantisce il risultato ottimale per quanto concerne l'accuratezza della stadiazione patologica, la prevenzione delle recidive locali e la sopravvivenza globale in entrambi i sessi. Dall'analisi della letteratura, vari fattori influenzano i risultati della cistectomia. I diversi studi pubblicati convergono sul fatto che stadio patologico del tumore, grado e interessamento linfonodale sono i fattori più importanti nel predire la sopravvivenza. Lo stadio patologico del tumore primitivo si correla direttamente con la curabilità del tumore vescicale. Anche se alla presenza di un interessamento neoplastico linfonodale viene associata generalmente una prognosi decisamente negativa [70], per alcuni autori lo stadio patologico ha un impatto altrettanto importante sulla sopravvivenza [71]. Per quanto riguarda il tumore superficiale della vescica, malgrado l'efficacia della terapia topica (in primis il BCG) nel prevenire recidive e progressione tumorale, circa il 30% e 35% dei pazienti con T1G3 e Tis non risponde a tale terapia [72,73]. Inoltre vi è una crescente incidenza di progressione direttamente correlata con il numero di cicli di BCG cui faccia seguito una mancata risposta [74]. La cistectomia radicale è a maggior ragione efficace nel trattamento dei pazienti con neoplasie superficiali ad alto rischio (T1G3 e Tis refrattarie al BCG), con tassi di sopravvivenza a 5 anni dell'80-100% {Tab. 3.1-1}. L'ultima revisione del 1997 della stadiazione TNM [75] enfatizza l'importanza prognostica della distinzione tra tumori ancora localizzati alla parete vescicale (<pT3a) e localmente avanzati (>/=pT3a). La cistectomia radicale garantisce nei pazienti con

tumore in stadio fino a T3a tassi di sopravvivenza simili a quelli dei pazienti sottoposti a cistectomia per tumore superficiale *{Tab.3.1.-2 e -3}*. Inoltre, anche tra i pazienti con linfonodi positivi, la sopravvivenza a 5 anni e' significativamente migliore se il tumore primitivo e' confinato alla vescica (50% per pazienti in stadio pT1, pT2, pT3a, N+, paragonato al 18% in stadio pT3b, pT4, N+) [76] *{Tab.3.1.-4}*. L'incidenza di metastasi linfonodali e' proporzionale allo stadio patologico, con un range compreso tra 0% per i tumori superficiali e 64% per i tumori invasivi *{Tab.3.1.-5}*.

Tab. 3.1.-1 Sopravvivenza a 5 anni dopo cistectomia e linfadenectomia in pazienti con tumore superficiale.

Autori	Stadio patologico	Nr di pazienti	Sopravvivenza a 5 anni
Malkovicz [77]	Tis	40	85%
	T1	14	80%
Frazier [78]	Tis, Ta, T1	126	82%
Amling [79]	Ta	11	88%
	Tis	19	100%
	T1	91	76%
Freeman [80]	<T2	120	83.6%
Gschwend [81]	Tis	34	96%
	T1	45	92%

Tab. 3.1.-2. Sopravvivenza a 5 anni dopo cistectomia radicale e linfadenectomia per tumori vescicali in stadio pT2N0 e pT3aN0 (TNM 1992)

Autori	Stadio patologico	Nr. di pazienti	Sopravvivenza a 5 anni
Skinner [82]	T2	Non specificato	83%
	T3a	Non specificato	69%
Freiha [83]	T2-T3a	Non specificato	83%
Malkowicz [77]	T2	22	76%
	T2+Tis	26	87%
Pagano [84]	T2	58	63%
	T3a	non specificato	67%
Frazier [78]	T2	90	64%
Hautmann-Paiss [85]	T2-T3a	85	89%
Gschwend [81]	T2	119	82%
	T3a	73	71%

Tab. 3.1.-3 Sopravvivenza a 5 anni dopo cistectomia radicale e linfadenectomia per tumori vescicali in stadio T3b o piu' alto, N0 (TNM 1992)

Autori	Stadio patologico	Nr. di pazienti	Sopravvivenza a 5 anni
Pagano [84]	T3b	Non specificato	22%
	T4	40	21%
Wishnow-Tenney [86]	T3b	48	58%
	T4	21	49%
Skinner [82]	T3b	Non specificato	29%
Freiha [83]	T3b	Non specificato	47%
Frazier [78]	T3a-b, T4	240	39%
Hautmann [85]	T3b, T4	50	53%
Gschwend [81]	T3b	124	45%
	T4b	29	26%

Tab. 3.1.-4 Incidenza e sopravvivenza a 5 anni in pazienti con metastasi linfonodali dopo cistectomia radicale e linfadenectomia.

Autori	Nr di pazienti	N+	Stratificazione	Sopravvivenza
Skinner [82]	153	24%	-	35%
Roehrborn [87]	280	15%	N1	23%
			N2-3	18%
Grossmann [88]	10 pz.		N1	40%
	11 pz.		N2	9%
Lerner [89]	591	22%	<T3b	50%
			>=T3b	18%
Vieweg [90]	688	28%	<T3b	51%
			>=T3b	17%

Tab. 3.1.-5 Incidenza di metastasi linfonodali in relazione dello stadio patologico.

Autori	Ta, Tis, T1	T2/3a	T3b	T4
Wishnow [91]	0%	13%	27%	-
Skinner [82]	5%	30-31%	64%	50%
Lerner [89]	4%	20-24%	42%	45%
Soloway [92]	6%	11%	45%	45%

3.1.3. Indicazioni

L'**indicazione primaria** alla cistectomia radicale e' rappresentata dalla neoplasia vescicale con infiltrazione muscolare, in stadio T2-4, N0-NX, M0. Tuttavia vengono proposte in letteratura indicazioni alla cistectomia radicale anche in presenza di metastasi linfonodali di piccolo volume in sede regionale [75]. (livello III di evidenza; grado C di raccomandazione)

Le **altre indicazioni di elezione** includono i tumori superficiali ad alto rischio di progressione {Tab. 3.1.-6}. Il timing della cistectomia rimane una questione controversa. Molti autori riportano migliori tassi di sopravvivenza dopo cistectomia "precoce" rispetto a quelli dopo cistectomia "ritardata" sia nel caso di tumori invasivi [93] che nel caso di tumori superficiali ad alto rischio di progressione [94]. (livello III di evidenza; grado C di raccomandazione)

Tab. 3.1.-6 Indicazioni di elezione alla cistectomia radicale:

- Tumore con infiltrazione muscolare in stadio T2-4a, N0-NX, M0
- CIS multifocale (diffuso) o resistente al BCG
- T1G3 resistente al BCG
- Tumore che coinvolge l'uretra prostatica (ghiandole e dotti superficiali) o lo stroma prostatico
- Malattia papillare non controllabile con resezione transuretrale
- Tumore in vescica non funzionante
- Sintomi minzionali irritativi severi associati ad ematuria o dolore pelvico

Le percentuali di progressione a malattia infiltrante o metastatica descritte in letteratura hanno incoraggiato molti autori a privilegiare un approccio piu' aggressivo nei confronti dei tumori superficiali ad alto grado, eseguendo la cistectomia in una fase piu' precoce della malattia. In uno studio con follow-up a 15 anni infatti, il 50% dei tumori superficiali hanno sviluppato malattia infiltrante il muscolo e un terzo sono morti di tumore vescicale. Herr ha proposto uno schema che tiene conto dello stadio patologico del tumore e della sua storia naturale, soprattutto in termini di risposta a trattamenti conservativi {Tab. 3.1.-7}. Anche le neoplasie T1, Ta e Tis positive alla p53 e recidive dopo terapia con BCG sono state proposte come possibili indicazioni alla cistectomia radicale [95]. (livello III di evidenza; grado C di raccomandazione)

La **cistectomia di salvataggio** e' invece indicata nei pazienti che non abbiano risposto a terapie non-chirurgiche ("bladder-sparing"), nelle recidive dopo terapie non-chirurgiche e nei tumori non transizionali {Tab. 3.1.-8}. I tassi di mortalita' e morbilita' sono attualmente considerati accettabili e non si discostano da quelli riportati per la cistectomia d'elezione. Puo' non risultare possibile in alcune situazioni la rimozione meticolosa dei linfonodi pelvici a causa della reazione desmoplastica indotta dalla radioterapia [96] e puo' essere compromessa la

possibilita' di creare una vescica ortotopica. La sopravvivenza a 5 anni dopo cistectomia di salvataggio dipende dallo stadio patologico: da 63%-71% nello stadio pT1 a 9-26% nello stadio pT3 o piu' alto. E' stato riportato inoltre un tasso di recidiva pelvica nel 13% e di metastasi a distanza nel 34%, in caso di tumori in stadio avanzato (\geq pT3) [76].

(livello di evidenza III; grado C di raccomandazione)

Tab. 3.1.-7 Indicazioni alla cistectomia radicale in pazienti con tumori superficiali della vescica [95]

- T1 dopo 6 mesi di BCG (2 cicli di 6 settimane)
- T1G3 multifocale 3 mesi dopo TUR aggressiva iniziale e BCG
- T1 che recidiva precocemente (entro 1 anno) a livello della prostata (dotti prostatici o stroma)
- TaG3 multifocale, recidivo dopo 1 anno di BCG (dopo almeno 2 cicli di 6 settimane o durante la terapia di mantenimento)
- Tis (persistente e diffuso) 1 anno dopo BCG
- T1, Ta, Tis che risponde a TUR e BCG per qualsiasi durata ma che recidiva e non risponde dopo un altro adeguato trattamento con TUR e BCG

Tab. 3.1.-8 Indicazioni alla cistectomia radicale di salvataggio:

- Malattia che non risponde a terapia non-chirurgica ("bladder-sparing")
 - * radioterapia definitiva
 - * radiochemioterapia definitiva
- Recidiva dopo terapia "bladder-sparing"
- Tumori non transizionali (carcinoma squamoso, adenocarcinoma con o senza bilharziosi, sarcoma)

Le indicazioni all'**uretrectomia** rimangono dibattute. In generale il coinvolgimento tumorale dell'uretra prostatica rappresenta il fattore di rischio piu' importante per la recidiva uretrale, mentre l'invasione dello stroma prostatico implica una prognosi molto piu' sfavorevole rispetto al coinvolgimento limitato ai dotti o alla mucosa [97]. E' stato descritto un impatto negativo sulla sopravvivenza in caso di recidiva uretrale sintomatica, anche se comunque la prognosi dipende principalmente dal tumore primitivo vescicale [98]. Attualmente l'uretrectomia viene raccomandata principalmente in caso di coinvolgimento del collo vescicale

nella donna e dell'uretra prostatica nell'uomo. Le indicazioni all'uretrectomia simultanea alla cistectomia, sono elencate in *{Tab. 3.1.-9a}*. Essa viene anche proposta come procedura profilattica sulla base dell'osservazione che il 4-10% dei pazienti puo' sviluppare una neoplasia dell'uretra in un qualche momento della storia. Per altri autori tuttavia la positività dei margini uretrali all'esame istologico estemporaneo e' l'unica indicazione all'uretrectomia simultanea; nessuno dei 106 pazienti con margini negativi ha avuto recidiva dopo un follow-up di almeno 10 anni nello studio di Lebrecht [99]. Bisogna comunque tenere conto che l'uretrectomia di per se' comporta un aumento dei tempi operatori e della morbidita' totale. L'uretrectomia puo' anche essere eseguita come procedura a se' in un momento successivo (ritardata) *{Tab. 3.1.-9b}*. [76,100,101]. (livello III di evidenza; grado C di raccomandazione)

Tab. 3.1.-9 Indicazioni all'uretrectomia.

a. Uretrectomia simultanea a cistectomia radicale

- CIS esteso del collo vescicale
- CIS o carcinoma papillare dell'uretra prostatica
- Lesioni papillari visibili dell'uretra
- Margini uretrali positivi per tumore all'esame estemporaneo

b. Uretrectomia ritardata:

- CIS dell'uretra prostatica o invasione stromale prostatica all'esame istopatologico definitivo
- citologie urinarie positive su lavaggio uretrale durante la sorveglianza
- comparsa di secrezione uretrale ematica

Per quanto riguarda la **linfadenectomia pelvica bilaterale**, essa e' considerata parte integrante dell'intervento di cistectomia radicale. Rimangono tuttavia alcune questioni poco definite. Innanzitutto non e' ancora chiaro se questa procedura possa avere anche un intento curativo o debba essere eseguita solo con un intento diagnostico e prognostico: il suo effetto terapeutico non e' ancora stato documentato con assoluta certezza. La linfadenectomia "formale" viene eseguita con intento diagnostico e curativo ed ha come limiti la biforcazione aortica cranialmente, il canale femorale caudalmente ed i nervi genito-femorali bilateralmente, interessando quindi i linfonodi otturatori, iliaci esterni, interni e comuni, presacrali e della biforcazione aortica [102-104]. Molti autori sono tuttavia concordi nel proporre una linfadenectomia limitata, che comprende cioe' la rimozione dei linfonodi iliaci interni ed esterni ed otturatori. I linfonodi otturatori ed iliaci esterni rappresentano infatti le stazioni piu' frequentemente coinvolte in caso di tumore vescicale metastatico, con un incidenza del 74% e 65% rispettivamente, mentre i linfonodi iliaci comuni risultano interessati nel 19% dei casi [104,105]. La stadiazione linfonodale puo' comunque influenzare il corso dell'intervento o eventuali decisioni terapeutiche

successive. Un esame estemporaneo che rilevi metastasi linfonodali potrà far optare di non proseguire con la cistectomia o di eseguire una derivazione urinaria più semplice. (livello III di evidenza; grado C di raccomandazione)

3.1.4 – Complicanze

Il miglioramento delle tecniche anestesiolgiche, l'ottimizzazione delle condizioni preoperatorie e il perfezionamento delle procedure chirurgiche hanno di fatto significativamente ridotto le complicanze legate all'intervento di cistectomia radicale. La maggior parte delle casistiche è concorde nel riportare tassi di mortalità perioperatoria del 2-3% [84,106]. È stata riportata una associazione tra la morbilità e lo "score dell'American Society of Anesthesiology (ASA)": per pazienti con score ≥ 3 vi sarebbero maggiori probabilità di avere complicanze postoperatorie [107].

Complessivamente viene riportato un tasso di complicanze intorno al 20% {*Tab. 3.1.-10*}. È stata riportata una maggiore incidenza di complicanze perioperatorie nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia (cistectomia di salvataggio), cistectomia parziale, interventi chirurgici a cielo aperto sulla prostata e chemioterapia neoadiuvante. Non esisterebbero invece differenze significative in termini di complicanze tra i diversi gruppi di età [83]. Per quanto riguarda la mortalità, alcuni riportano una maggiore incidenza nei pazienti con età maggiore di 70 anni rispetto a quelli con età inferiore ai 70 {*Tab. 3.1.-11*} [108]. Altri autori non concordano su questo punto [109]. Molti concordano comunque sul fatto che l'età da

Tab. 3.1.-10 Complicanze operatorie più frequenti dopo cistectomia radicale [83].

<i>Complicanze intraoperatorie</i>	
Perforazione rettale	1%
Emorragia (> 4 trasfusioni)	2%
<i>Complicanze precoci</i>	
Infezione e/o diastasi della ferita	7%
Ascesso pelvico	1%
Sepsi	1%
TVP	3%
Embolia polmonare	2%
Broncopolmonite	1%
<i>Complicanze tardive</i>	
Occlusione intestinale	1%

sola non debba essere considerata una controindicazione alla cistectomia radicale [110].

Tab. 3.1.-11 Tassi di mortalita' dopo cistectomia radicale in relazione ai gruppi di eta'.

	Eta' <70	Eta' >70
Nr. pazienti	69	42
Età mediana (range)	62.8 (40-69)	75.9 (70-88)
Mortalità (%)	4.3	9.5

3.1.5 – Note di tecnica chirurgica

Per l'esecuzione di una cistectomia si utilizza un'incisione longitudinale mediana sovraombelico-pubica. Si espone lo scavo pelvico preferenzialmente grazie ad un divaricatore autostatico. Su entrambi i lati si legano e sezionano deferente, peduncolo vescicale superiore ed uretere. Si ottengono sezioni di uretere da analizzare al criostato per assicurarsi la negatività dei margini di dissezione. Il cavo peritoneale può essere aperto fin dall'inizio o solo in un momento successivo, quando è necessario rimuovere il lembo di peritoneo circostante la vescica, più o meno estesamente. Si legano quindi i peduncoli vescicali laterali e latero-posteriori. Questa dissezione è condotta lateralmente e posteriormente fino a livello della base della prostata. L'intervento può essere condotto in maniera totalmente anterograda o, secondo noi più agevolmente, in parte per via anterograda e in parte retrograda.

La sezione dell'uretra deve essere molto meticolosa nei casi in cui si preveda la creazione di una vescica ortotopica.

Possibili variazioni di questo intervento comprendono il risparmio dei fasci neurovascolari, che vengono separati dalla prostata lateralmente e dalla fascia di Denonvilliers posteriormente.

Nella donna la cistectomia radicale classica (*exenteratio pelvica*) comprende la rimozione in blocco della vescica con il peritoneo che la ricopre, l'uraco, l'intera uretra, l'utero, le tube, le ovaie e la parete anteriore vaginale. Il ruolo della colpoisterectomia contestuale alla cistectomia deve essere comunque ragionato e non routinario. In donne giovani con tumore localizzato su parete anteriore o cupola vescicale e con biopsia del trigono negativa, si può evitare l'asportazione della parete vaginale anteriore (*cistectomia totale con isterectomia*). Nel caso in cui si pianifichi una derivazione ortotopica e si voglia per di più risparmiare l'utero, si può decidere di rimuovere la vescica, la parete vaginale anteriore e la porzione molto prossimale dell'uretra, lasciando in sede l'utero e la porzione rimanente dell'uretra. L'uretra prossimale, elemento anatomico essenziale nella ricostruzione ortotopica, può comunque essere ragionevolmente risparmiata solo nei casi in cui sia stato dimostrato il mancato coinvolgimento neoplastico del collo vescicale [83].

3.2. Le derivazioni urinarie

3.2.1. Premessa

Esamineremo qui il problema delle derivazioni urinarie considerando che le indicazioni non sono basate soltanto sulla prognosi della malattia e le condizioni dell'ospite, ma che scelta e l'applicazione delle tecniche per il loro confezionamento appartengono alla discrezione e formazione professionale del chirurgo ed al grado di accettazione del paziente (anch'esso a sua volta influenzato da cultura ed esperienza di vita). In altri termini, la scelta di una derivazione urinaria non dipende solo dalla prognosi di ogni singolo caso ma rappresenta anche il punto d'incontro della "welt anschauung" del medico e del paziente. Ciò fornisce una priva visione dell'ampiezza delle variabili e della difficoltà di standardizzazione, ovvero, della difficoltà di incasellare l'argomento in una linea guida. Più realisticamente, è possibile dare di questo problema una visione d'insieme, concettuale e generale. Non essendo mai state messe a confronto forme di derivazione urinaria diverse, in modo diretto, non esistono dati oggettivi a favore di una rispetto alle altre.

Le derivazioni urinarie comprendono un numero relativamente ampio di alternative: dalla più elementare derivazione diretta degli ureteri alla cute, all'interposizione di tratti brevi e semplici di intestino tra gli ureteri e la cute, fino all'interposizione di tratti più estesi e riconfigurati in modo complesso. Un ulteriore elemento di scelta, tutt'altro che marginale anche se lo citiamo solo ora, è rappresentato dalle complicanze cui ogni tipo di derivazione espone. Esse, sono per certi versi generali e comuni a tutte, mentre altre sono peculiari di qualche derivazione particolare e, in genere, proporzionali alla complessità della ricostruzione.

35

3.2.2 – Caratteristiche ideali

Le caratteristiche ideali che un serbatoio sostitutivo della vescica deve possedere possono essere così riassunte:

- Mantenere la Continenza
- Mantenere Sterili le Urine
- Prevenire la Sovradistensione
- Svuotarsi in Modo Completo

- Proteggere l'Integrità dell'Alto Apparato
- Evitare l'Assorbimento di Sostanze da Eliminare
- Essere Accettabile in Termini Sociali e Mantenere una Buona Qualità di Vita

Progressivamente nel corso del tempo ed, in particolare, negli anni più recenti sono stati impiegati vari segmenti intestinali per confezionare derivazioni urinarie dopo cistectomia ma nessuna, fino ad oggi descritta e praticata, riassume contemporaneamente le caratteristiche ideali dell'elenco.

Dato che le funzioni dell'intestino, in condizioni normali, sono di trasporto di sostanze nutritive attraverso il suo lume, l'interposizione di esso nell'apparato urinario crea una notevole interferenza funzionale. Ciò costituisce la base della fisiopatologia delle complicanze cui la derivazione intestinale espone. Queste possono, per comodità ed in modo arbitrario, essere suddivise in ; metaboliche, neuromeccaniche e chirurgiche.

3.2.3. Complicanze Metaboliche

Le più frequente complicanza quando si impiegano segmenti di ileo o di colon (ovvero i segmenti il cui impiego è il più diffuso) è una alterazione degli elettroliti plasmatici e, più precisamente, acidosi metabolica ipercloremica ed ipocalcica. Raramente questa può rappresentare un problema maggiore in quanto se ne ottiene facilmente il controllo con la terapia medica. L'evoluzione dell'acidosi cronica non controllata è anche l'osteomalacia.

Uno stato di ipopotassiemia può rappresentare un'altra complicanza a lungo termine ed è più frequente quando si impiega il colon rispetto all'ileo.

L'interposizione di intestino comporta un aumento del rischio di formazione di calcoli renale che è stato quantificato variare dal 3 – 4 % per le derivazioni semplici al 20 % per le neovesciche. Nella genesi della litiasi è indubbio anche il ruolo delle infezioni. Queste ultime sono più frequenti in ogni derivazione intestinale, e più frequente è anche il rischio di sepsi da IVU, che è del 13%.

L'asportazione di un tratto intestinale può esporre ad anomalie di funzione indesiderate che variano in relazione al tratto di intestino. La rimozione di parte dello stomaco può comportare il rischio di dumping syndrome. Il digiuno, sebbene non sia frequentemente utilizzato, non produce conseguenze di rilievo. L'ileo e la valvola ileo cecale può esporre al malassorbimento della vitamina B12 che si manifesta di solito come anemia cronica e disturbi neurologici. Talvolta è presente diarrea come espressione di malassorbimento di sali biliari. [111,112]

Non è completamente chiarita l'eziopatogenesi delle neoplasie del tratto intestinale interposto nella via escretrice urinaria. Questo richiede tempi lunghi per rendersi evidente, anche 10 – 20 anni, ed è più alto per le derivazioni che prevedono commistione di feci ed urine raggiungendo l'11 – 20%, ed è più basso per le derivazioni che rendono l'urina indipendente dalle feci, ma non assente.[113]

Le complicanze neuromeccaniche possono manifestarsi in due modi opposti: da un lato una sorta di atonia del segmento utilizzato che da luogo ad un serbatoio ad alta capacità ed a svuotamento incompleto, oppure, in contrazioni iperperistaltiche, persistenti nonostante la detubularizzazione. [114,115]

3.2.4. Complicanze chirurgiche

Le complicanze chirurgiche di più frequente osservazione sono rappresentate da fistole urinose che sono riportate tra il 3 ed il 17%; pielonefrite da 5 a 15 %; fistole enteriche 1 –5 % ed altre complicanze generali come tromboflebiti, embolia polmonare, deiscenza della sutura parietale, polmonite, atelettasia. Tra le complicanze a lungo termine figurano l'occlusione intestinale, l'insufficienza renale, ernie o stenosi della stomia. [115]

3.2.5. L'anastomosi uretero-intestinale

Un commento più dettagliato va riservato all'anastomosi uretero intestinale. L'anastomosi può essere confezionata in modo diretto o con tecnica antireflusso. E' intuitivo che, inevitabilmente, la scelta di una plastica antireflusso esponga al rischio di stenosi, quantificabile tra il 7 –14% con un insuccesso (ovvero il rischio di reflusso) del 4 – 6%. L'obiezione più consistente è che nel caso di un serbatoio ortotopico continente la necessità di una plastica antireflusso è resa secondaria dalla presenza di basse pressioni di svuotamento. Nel caso di derivazioni non continenti, comunque, la presenza di reflusso non comporta di necessità una condizione di patologia. [115-118]

37

3.2.6. La scelta del segmento intestinale

Concludiamo questa visione generale delle derivazioni urinarie con un commento sui criteri di scelta del segmento da utilizzare per una derivazione che dipendono dalla funzione renale, il tipo di derivazione previsto e conseguentemente la lunghezza del segmento intestinale. Quest'ultima è il fattore che maggiormente condiziona l'evolversi nel tempo della funzione renale. E' consigliabile basarsi, dunque, sul livello sierico della creatininemia ed è 2 mg/dl il livello considerato soglia. Tuttavia, i pazienti con creatininemia maggiore di 2 mg/ml., se questo è l'unico motivo di dubbio, non è detto che debbano essere esclusi dal confezionamento di un serbatoio continente posto che il GFR sia superiore a 35 ml e la concentrazione delle urine rimanga superiore a 600 mOsm/L. [119]

In presenza di un difetto di concentrazione è preferibile, in linea di massima, un segmento del grosso intestino.

3.2.7. Conclusioni

In definitiva, non esiste un unico segmento intestinale ideale da interporre nella via escretrice; ogni segmento intestinale è caratterizzato da caratteristiche funzionali, e complicanze proprie, chirurgiche, metaboliche e neuromeccaniche; in casi selezionati un segmento può risultare preferibile rispetto ad un altro, tuttavia, nella maggior parte dei casi, la scelta è frutto della preferenza personale.[120]

3.3. Le terapie di risparmio d'organo

3.3.1 – La chirurgia conservativa

Anche se l'orientamento attuale finora è stato quello di proporre derivazioni urinarie sempre più confortevoli associate alla cistectomia, esistono in letteratura lavori sulla chirurgia conservativa come monoterapia e come terapia integrata a protocolli chemioradioterapici sia in adiuvante che in neoadiuvante. Il razionale è ovviamente quello di rimuovere il tumore mantenendo l'organo e riducendo di conseguenza la morbilità legata alla cistectomia, con particolare riguardo alla perdita della funzione sessuale ed alla necessità di una derivazione urinaria. La possibilità di una terapia chirurgica conservativa è duplice : 1) Cistectomia parziale 2) TUR radicale. Non esistono in letteratura studi randomizzati confrontanti queste due procedure con la cistectomia radicale e fra di loro; inoltre molti studi, per lo più retrospettivi, sono inficiati da una serie di problematiche quali l'incompleta stadiazione clinica, la miscellanea di terapie adiuvanti e neoadiuvanti, la selezione dei pazienti (per lo più pazienti anziani ad alto rischio operatorio), il numero esiguo degli stessi, l'inclusione di varie tipologie istologiche di neoplasia.

3.3.1.1 – La cistectomia parziale

Denominata anche “Resezione Segmentale della Vescica” non è comunemente utilizzata nella chirurgia della neoplasia transizionale (anche se lo sviluppo di protocolli bladder-sparing multidisciplinari ne ha consentito recentemente la riscoperta) ma invece più frequentemente nella patologia oncologica non transizionale ed in alcune patologie non oncologiche. Tecnicamente (dopo una TURB stadiante con mapping vescicale preliminare) prevede l'escissione a tutto spessore della parete vescicale interessata dalla neoplasia mantenendosi a 2 cm dalla stessa, verificando con esame istologico al congelatore i margini liberi, effettuando una linfadenectomia pelvica che può essere anche solo omolaterale, elettrocoagulando i margini di resezione e suturando la breccia vescicale; pertanto può consentire una stadiazione anatomopatologica completa anche linfonodale [121,122]. La classica indicazione a tale tecnica riportata in letteratura (anche se non vi sono criteri di selezione dei pazienti ben codificati), riguarda una neoplasia singola, infiltrante o ad alto grado, di diametro non superiore a 5 cm, facilmente aggredibile chirurgicamente (per lo più situata alla cupola), senza compromissione ureterale, con biopsie vescicali negative per carcinoma in situ, in vescica a buona capacità anche dopo l'escissione; altre indicazioni, meno condivise, sono la neoplasia endodiverticolare, la necessità di reimpianto ureterale, l'impossibilità tecnica alla resezione

completa transuretrale. Con questi selettivi criteri di inclusione solamente il 5.8%-18.9% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale sarebbero candidabili a tale procedura [122-126]. La sopravvivenza globale a 5 anni oscilla nelle varie casistiche fra 25-60% (T2 29%-100%; T3a 16%-88%; T3b 0%-45%) [122,123] con tasso di recidiva del 38-78% rapportato alla stadiazione (T2 0-20%; T3 7-33%; T4 29-80%) [121,124-126]; la complicanza più temibile è la disseminazione neoplastica sulla ferita chirurgica (evento inusuale nella cistectomia radicale) che varia dallo 0% (nelle casistiche più recenti) al 18% [121,122]. Il tasso di complicanze globali è dell'11-29%.

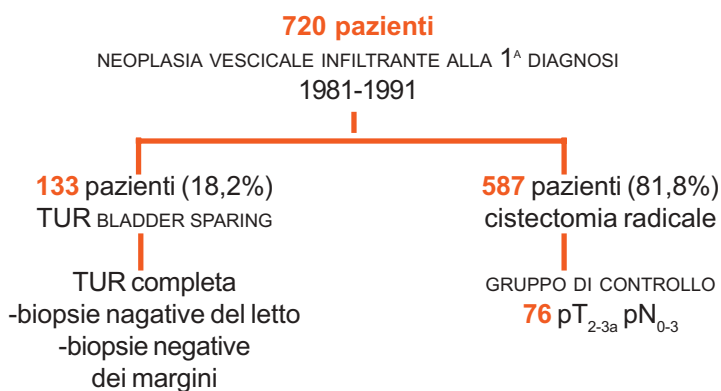
3.3.1.2 – La TUR-B “radicale”

La resezione endoscopica, tappa fondamentale nella stadiazione clinica locale della neoplasia vescicale, è stata proposta ed utilizzata come terapia radicale particolarmente nelle neoplasie infiltranti T2-T3, monofocali, papillari, di diametro non superiore a 3 cm, non situate in sede cupolare o properitoneale e non inglobanti i meati ureterali [127,128]. In letteratura i due lavori più interessanti sull'utilizzo della TURB nella neoplasia vescicale infiltrante con intento di radicalità oncologica sono quello di Solsona e coll. e quello di Herr; entrambi si contraddistinguono per una casistica ampia, per un follow-up accurato e lungo (circa 10 anni), per una rigorosa selezione dei pazienti, per l'assenza di terapie neoadiuvanti. Nel primo Solsona e colleghi [128] riportano i risultati di 133 pazienti con neoplasia T2-3 (18.2% dei pazienti complessivamente trattati per neoplasia vescicale infiltrante) sottoposti a TUR radicale come monoterapia comparati ad un gruppo di controllo di 76 pazienti sottoposti a cistectomia radicale con stadio patologico pT2-pT3a N0-3 con follow-up minimo di 5 anni e superiore a 10 anni in oltre il 44% dei pazienti *{Tabelle 3.3.-1 e -2}*. I criteri di inclusione per terapia conservativa erano: conferma istologica dell'infiltrazione muscolare, visione endoscopica della radicalità della resezione, biopsie negative del letto tumorale e dei margini di resezione. Il follow-up era strettissimo con citologie sierate, resezioni endoscopiche trimestrali per 2 anni (anticipabili in caso di positività citologica) e semestrali successivamente. A 5 e 10 anni i tassi di sopravvivenza causa-specifica sono risultati dell'80.5% e 74.5% e i tassi di preservazione dell'organo di 82.7% e 79.6% rispettivamente; 45.8% con assenza di recidiva a 5 anni e 35.6% a 10 anni; recidiva a 5 anni 26.2% e 30.5% a 10 anni; progressione 27.7% a 5 anni e 33.5% a 10 anni (70.2% delle progressioni decedute per neoplasia ma solo l'11% di quelle sottoposte a cistectomia di salvataggio; 75.6% delle progressioni entro 3 anni); nessuna diffe-

Tabella 3.3.-1 [128]

	Sopravvivenza cancro- specifica	Tasso preservazione organo	Assenza recidiva	Tasso recidiva	Progressione
5 anni	80,5%	82,7%	45,8%	26,2%	27,7%
10 anni	74,5%	79,6%	35,6%	30,5%	35,5%

Tabella 3.3.-2 Schema dello studio di Solsona [128]



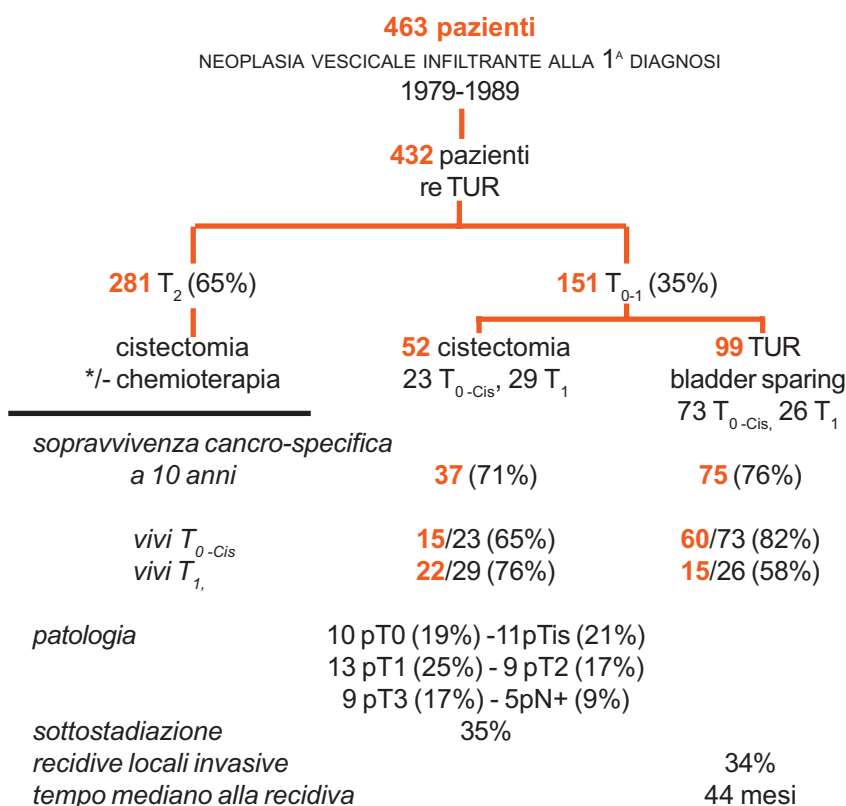
renza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza con il gruppo di controllo. Nell'altro lavoro il gruppo del Memorial Sloan-Kettering ha recentemente reso noti i risultati a 10 anni ed oltre di pazienti con neoplasia vescicale infiltrante selezionati per sola TUR [Tabella 3.3.-3 e -4]; tale lavoro era stato preceduto da un precedente studio dello stesso gruppo che aveva evidenziato come il 22% dei pazienti con stadio clinico T2 non avevano malattia residua ad una successiva TUR di ristadiazione effettuata dopo 2-6 settimane dalla prima (gruppo candidabile quindi secondo gli autori a terapia conservativa con accurato follow-up), che il 29% dei pazienti erano stati sottostadiati e che la seconda resezione aveva determinato una modificazione dell'atteggiamento terapeutico successivo nel 33% dei casi (anche in senso conservativo)[129]. Nel lavoro sopraccitato [130] un gruppo di 99 pazienti con neoplasia infiltrante selezionati per sola TUR, dopo che una ristadiazione endoscopica aveva escluso malattia residua (T0) o evidenziato solo neoplasia superficiale residua (T1-CIS), vengono comparati ad un gruppo analogamente selezionato di 52 pazienti sottoposto a cistectomia radicale. Il follow-up dei pazienti inseriti nel protocollo conservativo prevedeva citologie ed endoscopie seriate ogni 3/6 mesi con indicazione a cistectomia di salvataggio in caso di recidiva invasiva (T1-T2) o persistenza di Cis nonostante BCG-Terapia. La sopravvivenza specifica a 10 anni è risultata del 76% nel primo gruppo (82% T0 – 57% T1 ; 57% con preservazione della vescica di cui 68% T0 - 27% T1) vs. 71% nel secondo (65% T0 -

Tabella 3.3.-3 Sopravvivenza cancro-specifica a 10 anni [130]

	numero pazienti	sopravvivenza c.s. generale	sopravvivenza c.s. T ₀	sopravvivenza c.s. T ₁
1° gruppo	99	76%	82%	57%
2° gruppo	52	71%	65%	76%

76% T1); 34% recidive infiltranti (69% dei T1 – 22% T0) di cui il 53% sottoposte con successo a cistectomia di salvataggio e il 47% decedute per neoplasia (38% T1 – 8% T0).

Tabella 3.3.-4 Schema dello studio di Herr [130]



Sia i dati concernenti la cistectomia parziale che la TURB radicale indicano che il sottogruppo di pazienti con neoplasia vescicale infiltrante candidabili a tali procedure di preservazione dell'organo sono molto simili fra di loro, fatta eccezione forse, in casi particolari, per la localizzazione della neoplasia: pazienti con neoplasia vescicale monofocale T2, senza CIS associato, non coinvolgenti i meati ureterali e disponibili ad un serrato follow-up. E' inoltre evidente che non tutte le neoplasie vescicali infiltranti sono le stesse, con la stessa aggressività biologica e la stessa storia naturale; selezionare quel sottogruppo candidabile a terapia conservativa, per il quale l'intervento radicale risulterebbe un overtreatment, è certamente uno degli obiettivi perseguibili. Recentemente l'uso di markers come il p53, p21 o Rb potrebbe essere utilizzato per selezionare pazienti candidabili a terapia conservativa dopo terapia neoadiuvante; in un recente lavoro retrospettivo sempre del gruppo del Memorial

S.K. [131] è stata suggerita tale possibilità per lo stadio T2 p53 negativo e completa risposta alla chemioterapia neoadiuvante (100% di sopravvivenza a 10 anni). Va tuttavia sottolineato come la cistectomia radicale sembrerebbe avere un ruolo protettivo sul possibile coinvolgimento neoplastico dell'alto apparato urinario (2.4%-3.3% dai dati di recenti serie di cistectomie radicali) [132] mentre, ad esempio, nei pazienti anche con stadio T1 e Cis trattati con TUR + BCG intravesicale l'incidenza di coinvolgimento dell'alto apparato a 15 anni è risultato del 21% [133].

3.3.1.3 – Conclusioni

Dall'analisi dei dati della letteratura è possibile quindi estrapolare le seguenti conclusioni:

- La cistectomia radicale è attualmente il trattamento di scelta per la neoplasia vescicale infiltrante e può avere un effetto curativo negli stadi con minima compromissione linfonodale (sopravvivenza a 10 anni: 74.8% nello stadio pT2 64.7% nello stadio pT3a ; 25% negli stadi pN+) [134]
- La cistectomia radicale sembrerebbe avere un effetto protettivo anche sul possibile coinvolgimento neoplastico dell'alto apparato urinario
- La cistectomia parziale è una metodica che non dovrebbe essere eseguita se non in casi altamente selezionati
- Il candidato ideale per la TUR radicale è il paziente con neoplasia infiltrante T2 di diametro non superiore a 3 cm, non sessile, in assenza di Cis, completamente resecabile, con margini indenni (6-18% dei pazienti)
- Una ulteriore selezione di tale gruppo sulla base di markers biologici atti a valutare l'aggressività biologica della neoplasia è la speranza del prossimo futuro
- Il follow-up di tali pazienti deve essere molto stretto ed accurato onde poter proporre al bisogno la cistectomia radicale e ne consegue la difficoltà oggettiva di effettuare tale chirurgia conservativa in centri non attrezzati per la continua necessità di consulto interdisciplinare fra urologo, anatomopatologo, radioterapista ed oncologo; in altre parole tale procedure non possono essere considerate un trattamento standard ma vanno utilizzate in protocolli di studio controllati
- Va comunque considerato che, a fronte di una minore morbilità chirurgica (perdita della potenza sessuale e necessità di una derivazione urinaria – anche se tali problematiche sono in parte attenuate dalle nuove tecniche nerve-sparing e dalle neovesiche ortotopiche) tali pazienti devono comunque sottostare ad un follow-up stretto ed invasivo, con il possibile rischio di doversi comunque sottoporre in un secondo tempo ad un intervento radicale di salvataggio che potrebbe compromettere l'opzione per una sostituzione vescicale

3.3.2. La radioterapia

3.3.2.1. Premessa

Storicamente la radioterapia transcutanea esclusiva è stata ampiamente utilizzata quale trattamento di prima linea nelle forme infiltranti del carcinoma vescicale: in Canada e Gran Bretagna, ad esempio questa è stata la terapia elettiva almeno fino all'avvento delle più aggiornate tecniche chirurgiche [135,136]. Attualmente, anche nel mondo anglosassone, le indicazioni alla radioterapia radicale sono limitate a quel subset di pazienti giudicati inadatti per la cistectomia a causa dell'estensione locale della malattia o delle condizioni generali del malato: se teniamo però presente che tale quota, nelle valutazioni più documentate sembra [137,138], corrispondere a quasi un 50 % delle nuove diagnosi, risulta evidente che il problema è tutt'altro che secondario. Come vedremo i risultati che riporteremo per la radioterapia sono inferiori rispetto a quelli ottenuti nelle serie chirurgiche non fosse altro che per la selezione negativa delle casistiche, [136,139] ma anche per una riconosciuta minor efficacia della radioterapia "per se" ad ottenere il controllo locale di malattia [139,140] e per il rischio di secondi tumori nella vescica risparmiata durante il follow-up [135]; ciò, se da una parte può giustificare la scelta della chirurgia quale approccio di elezione in tale patologia, non può far dimenticare che non esistono studi che abbiano confrontato le due metodiche in modo statisticamente incontrovertibile: i quattro trias randomizzati pubblicati in letteratura a tutt'oggi che prevedevano in un braccio la cistectomia immediata (in qualche caso preceduta da irradiazione pre-operatoria) versus la radioterapia transcutanea (con eventuale chirurgia di salvataggio) o hanno reclutato un numero insufficiente di pazienti [141] oppure non hanno dimostrato differenze significative di sopravvivenza globale a 5 e 10 anni [142,143]. Al di là delle strategie di preservazione d'organo, oggetto di protocolli di radio-chemioterapia variamente associate, e trattate altrove in queste linee-guida, ci occuperemo in questo capitolo delle indicazioni e dei risultati ottenuti con la radioterapia da sola.

3.3.2.2. Stato dell'arte

La casistica di radioterapia transcutanea esclusiva più numerosa, meglio analizzata e che meno risente del bias di selezione è senza dubbio quella dell'Università di Edimburgo, dove, almeno negli anni 70 e 80, la scelta terapeutica di elezione nella malattia muscolo-invasiva è stata appunto la radioterapia da sola. L'aggiornamento dei dati più recentemente apparso risale ormai a qualche anno fa, pubblicato su *Radiotherapy and Oncology* nel 1986 [144]: nella malattia muscolo-invasiva ma ancora limitata alla vescica (T2-3a), la sopravvivenza causale a 5 anni si attesta attorno al 30 %, con una probabilità di controllo locale, valutata in maniera molto rigorosa con cistoscopie eseguite dopo 55-58 Gy, che per l'intera casistica, non raggiunge il 45 %.

I lavori pubblicati successivamente possono essere grossolanamente suddivisi in due gruppi: quelli gravati da un evidente bias di selezione poiché la radioterapia ha rappresentato il trattamento per i pazienti "un-fit" per la chirurgia radicale, e quelli invece che riportano dati relativi a pazienti consecutivi, con la cistectomia riservata ai fallimenti locali. L'analisi comparativa di questi due gruppi di pubblicazioni, se ad esempio si adotta il parametro "sopravvivenza

causa-specifica a 5 anni” è riportata nelle *Tabelle 3.3.-5 e -6*: i risultati per i “*negative selected patients*”, pur ottenuti in studi condotti nella prima metà degli anni novanta quando cioè la tecnologia a disposizione assicurava garanzie di qualità del trattamento adeguate, sono dal 10 al 15 % inferiori rispetto a quelli riportati in serie di pazienti trattati magari 10 anni prima, con tecniche meno sofisticate ma non gravate da bias di selezione (= “*consecutive selected patients*”): Gospodarowicz ottiene nel 1989 una sopravvivenza causa-specifica del 46 % [145]; Goodman, nel 1981, del 38 % [146], e Blandy, nel 1980, del 38 %, sempre a 5 anni [147] mentre le serie più recenti non vanno oltre il 25 % di probabilità di sopravvivenza causa-specifica a 5 anni [138,148,149].

L’*indicazione al trattamento* (= radioterapia per i soli pazienti “unfit for surgery” versus irradiazione come scelta elettiva) rappresenta quindi probabilmente il singolo fattore prognostico più pesante per i pazienti affetti da malattia muscolo-invasiva; ed è verosimile che ad esso facciano indirettamente riferimento età, performance status e livello pre-trattamento di emoglobina che si sono dimostrati significativamente correlati all’outcome del trattamento. E’ fuor di dubbio che, come ben ricordato da Gospodarowicz, l’indicazione ad un trattamento radiante definitivo va posta una volta valutata attentamente la funzionalità vescicale in termini di capacità residua e di presenza di sintomatologia irritativa, parametri questi che non risulteranno certo migliorati dopo il trattamento radioterapico. Tra gli elementi legati al tumore, il solo *stadio T*, più che il grado e il volume della neoplasia, la molteplicità delle lesioni

Tabella 3.3.-5-Carcinoma vescicale avanzato: sopravvivenza causa-specifica a 5 anni dopo RT esclusiva, “*consecutive patients*” [150]

	periodo trattamento	pazienti	sopravvivenza %	
			T ₃	T ₄
Blandy (1980)	1965-74	704	38	9
Goodman (1981)	1959-72	470	38	rv
Duncan (1986)	1971-82	963	26	12
Gospodarowicz (1989)	1981-86	121	46	16
Jenkins (1990)	1974-85	182	35	rv

Tabella 3.3.-6-Carcinoma vescicale avanzato: sopravvivenza causa-specifica a 5 anni dopo RT esclusiva, “*negative selected patients*” [150]

	periodo trattamento	pazienti	sopravvivenza %	
			T3	T4
Greven (1990)	1970-85	129	10	0
Jansson (1991)	1967-86	319	16	6
Fossa (1993)	1980-90	308	25	12
Pollack (1994)	1960-84	135	20	0

o il risultato della palpazione bimanuale, si è dimostrato fattore significativamente correlato alla probabilità di controllo locale della malattia ma non alla sopravvivenza [143,147,151,152] : il ruolo della *TUR-V pre-irradiazione* quale fattore di prognosi è invece controverso [147,149] anche se serie non randomizzate mostrano che una TUR-V completa pre-RT radicale assicura probabilità di controllo locale più elevate

La letteratura sulla radioterapia esclusiva del carcinoma vescicale infiltrante rivela una estrema varietà in termini di dose totale utilizzata, frazionamento e tempo totale di trattamento rendendo problematico valutare l'impatto delle variabili legate al trattamento sui risultati. Serie non-randomizzate sembrano però indicare che *dosi totali* inferiori ai 60 Gy sono correlate a risultati più scadenti [143,153] , mentre *dosi frazione* superiori a quelle convenzionali (> 2 Gy) si sono dimostrate correlate ad una maggior incidenza di effetti collaterali acuti e tardivi [154]. I frazionamenti non convenzionali della dose nel trattamento del carcinoma della vescica muscolo invasivo sono stati indagati i trias clinici uno dei quali randomizzato, pubblicato nel 1994 [155]: 168 pazienti non operati per motivi medici sono stati randomizzati a 84 Gy in tre frazioni giornaliere di 1 Gy ciascuna versus il trattamento standard di 64 Gy in frazioni da 2 Gy. A 5 e 10 anni di follow-up è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale confermata dall'analisi multivariata che ha identificato in frazionamento e stadio i fattori di maggior impatto: una recente meta-analisi ha ribadito tali conclusioni [156]. (livello di evidenza 2). Nessun impatto invece sulla probabilità di controllo locale sembra avere il tempo totale di trattamento [153] .

Non sono reperibili in letteratura studi randomizzati che indaghino l'impatto del *volume di trattamento* pianificato sui risultati: in uno studio retrospettivo dei primi anni novanta, anzi [157] la scelta di irradiare oltre al bersaglio vescicale, anche i linfonodi pelvici si è dimostrata controproducente. Serie più recenti ma sempre non randomizzate, sembrano indicare che l'utilizzo di tecniche sofisticate di treatment planning (= *RT conformazionale 3D*) è associato a sopravvivenze migliori [138,148]: la definizione del volume bersaglio, che è di per se soggetto a variazioni in dipendenza dello stato di riempimento vescicale (per cui è consigliato lo svuotamento della vescica prima di ogni procedura radioterapica), è ottimale tramite CT/RMN, e può risultare sottostimata anche del 25% con tecniche più convenzionali [158].

3.3.2.3. Radioterapia pre-operatoria.

Fino ai primi anni novanta, sono stati ampiamente utilizzati protocolli di radioterapia pre-operatoria nella malattia localmente avanzata con l'intento di rendere aggredibili chirurgicamente neoplasie alla diagnosi giudicate inoperabili. I positivi risultati di serie retrospettive allora pubblicate anche da istituzioni prestigiose quali l' M. D. Anderson Cancer Centre di Houston [159], sono però da confrontare con gli studi randomizzati successivi [142,143] e con le ancora più recenti meta-analisi [160], tutti concordi nell'attribuire un ruolo alla RT pre-operatoria (livello di evidenza A1) solo in protocolli di studio.

3.3.2.4. Radioterapia post-operatoria.

In presenza di malattia extra-vescicale o di margini positivi sul pezzo operatorio dopo cistectomia radicale le probabilità di ripresa locale sono molto elevate: non vi sono studi

randomizzati che documentino l'utilità di una radioterapia post-operatoria in questa eventualità ma una recente serie retrospettiva sembra suggerire un ruolo per la radioterapia adiuvante nella malattia pT2 – pT4a, pN0 - Nx [161] .

3.3.2.5. Tossicità.

Non sono molti in letteratura gli studi che riportano informazioni complete sulle tossicità acute e sulle sequele tardive del trattamento radiante esclusivo della neoplasia vescicale. I pochi dati a disposizione sono raccolti utilizzando scale di classificazione non uniformi, ad intervalli post-RT non sempre confrontabili: gli effetti collaterali sono spesso indistinguibili dalla sintomatologia prodotta dal tumore stesso e sono influenzati non solo dai più disparati parametri relativi al trattamento (volume irradiato, numero e incidenza dei campi, energia

Tabella 3.3.-7 Scala RTOG-EORTC modificata per la tossicità acuta vescicale e intestinale.

TOSSICITA' ACUTA INTESTINALE

- 0 = nessuna variazione.
- 1 = modificazioni nella frequenza e/o caratteristiche dell'alvo, senza necessità di terapia; tenesmo rettale non richiedente analgesici.
- 2 = diarrea richiedente farmaci bloccanti la peristalsi; mucorrea non necessitante l'uso di pannolini; tenesmo o dolori addominali richiedenti analgesici.
- 3 = diarrea richiedente supporto parenterale; emissione di muco e/o sangue necessitante l'uso di pannolini.
- 4 = occlusione intestinale, fistola o perforazione, emorragie richiedenti trasfusioni, dolori addominali o tenesmo tali da richiedere il posizionamento di sonde o diversioni intestinali.

TOSSICITA' ACUTA URINARIA

- 0 = nessuna variazione.
- 1 = pollachiuria o nicturia di frequenza raddoppiata rispetto alle abitudini, disuria, minzione impellente senza necessità di terapia.
- 2 = pollachiuria e/o nicturia con frequenza oraria, disuria o stranguria richiedenti farmaci.
- 3 = pollachiuria, nicturia o minzione impellente con intervalli inferiori ad un ora, disuria e stranguria, algie pelviche necessitanti regolare e frequente assunzione di farmaci; ematuria macroscopica.
- 4 = ematuria richiedente trasfusioni, uropatia ostruttiva acuta, ulcerazioni e necrosi

Tabella 3.3.-8 Scala RTOG-EORTC modificata per la tossicità cronica vescicale e intestinale.

TOSSICITA' CRONICA INTESTINALE

- 0 = nessuna variazione.
- 1 = diarrea modesta (< 5 scariche/die), crampi lievi, lievi perdite ematiche.
- 2 = diarrea consistente (> 5 scariche/die), mucorrea, tenesmo o dolori addominali richiedenti analgesici.
- 3 = occlusione intestinale, sanguinamento richiedenti provvedimenti chirurgici.
- 4 = necrosi o perforazione intestinale

TOSSICITA' CRONICA URINARIA

- 0 = nessuna variazione.
- 1 = lieve atrofia epiteliale, microematuria, teleangectasie minori.
- 2 = macroematuria intermittente, teleangectasie diffuse, modesto aumento del numero delle minzioni
- 3 = elevato numero di minzioni, teleangectasie con petecchie e capacità vescicale ridotta a < 150 cc.
- 4 = necrosi, capacità vescicale ridotta a < 100 cc, cistite emorragica.

utilizzata, dose frazione, dose totale, frazionamento) ma anche dalla eventuale pregressa chirurgia e dalle condizioni generali del paziente [162]. È auspicabile l'utilizzo di scale di classificazione uniformi come ad esempio quelle consigliate dall'EORTC e riportate in *Tabella 3.3.-7* per la tossicità acuta intestinale e vescicale e in *Tabella 3.3.-8* per quella cronica.

I tassi riportati di *tossicità intestinale* acuta (diarrea, crampi di varia entità) vanno dal 24 al 70% dei pazienti con probabilità di complicanze severe, cioè tali da comportare una chirurgia di recupero o una ospedalizzazione di 30 o più giorni, nel 2 – 17% [144,150,152]. Le sequele tardive (diarrea persistente, sanguinamento rettale ma anche occlusione intestinale) si evidenziano a 18-26 mesi dal termine della RT e riguardano un 3,5 – 8% dei pazienti [144,149,151]. Sintomi riferibili ad irritazione *vescicale* acuta sono presenti nella maggioranza dei pazienti ma raramente sono di grave entità; quadri di severa tossicità cronica vescicale quali uremia e “contracted bladder” nell'8 – 12% a 5 anni [149,150].

In uno studio prospettico di Lynch complicanze e *qualità di vita* di 72 pazienti radiotrattati per carcinoma vescicale non sono risultate significativamente diverse se confrontate con quelle di un gruppo di controllo non trattato [163].

3.3.2.6 – La radioterapia palliativa.

La radioterapia esterna è da sempre stata utilizzata con successo in presenza di sintomatologia direttamente riferibile alla progressione locale della neoplasia vescicale (ematuria ma anche disuria, algie locali od ostruzione uretrale). Sono utilizzati preferibilmente regimi ipofrazionati (= dalle 3 alle 10 sedute, 1 seduta al giorno ma anche una/due sedute la settimana) di 3-8 Gy frazione. Uno studio randomizzato del MRC Bladder Cancer Working Party inglese, che ha arruolato 500 pazienti affetti da TCC a pessima prognosi per estensione locale o per comorbidità (= mediana complessiva di sopravvivenza di 7,5 mesi), ha confrontato due tra i più utilizzati regimi di trattamento palliativo nel cancro vescicale avanzato: 35 Gy in 10 frazioni versus 21 Gy in 3 frazioni e ha dimostrato una sostanziale equivalenza in termini di ottenimento della palliazione e di conservazione della qualità di vita [164] : a tre mesi dalla fine della RT, comunque condotta, almeno l' 88 % dei pazienti mostrava un miglioramento della ematuria, il 72 % della disuria e il 64 % della nicturia; il mantenimento di questi benefici però non andava, in media, oltre l'anno. La tossicità acuta sempre valutata a tre mesi dalla fine della RT è stata accettabile con solo 2 pazienti che hanno denunciato sanguinamenti rettali (grado 3).

La possibilità di controllare con sola radioterapia *le recidive loco-regionali dopo cistectomia* è piuttosto bassa, soprattutto per quanto riguarda le recidive alla parete pelvica, difficilmente controllabili con qualsiasi approccio [165].

3.3.3. La chemioradioterapia

3.3.3.1. Introduzione

I trattamenti multidisciplinari con l'intento del risparmio d'organo sono diventati, nell'ultimo decennio, lo standard della cura, in Nord America e in Europa, per diverse malattie neoplastiche. Interventi quali mastectomia radicale per il cancro della mammella, l'amputazione di un arto per il sarcoma dei tessuti molli, la laringectomia totale per il cancro della laringe, l'amputazione addomino-perineale per il cancro anale, sono attualmente impiegati per il salvataggio dopo il fallimento della prima linea di trattamento con radioterapia e chemioterapia concomitanti. È ovvio che anche per il cancro vescicale sono stati avviati diversi studi per validare trattamenti multidisciplinari con l'intento del risparmio d'organo.

3.3.3.2. Stato dell'arte

La combinazione della radioterapia con la chemioterapia si fonda su due principi essenziali:

1. Circa il 50% dei pazienti con tumore vescicale invasivo o localmente avanzato sviluppano metastasi a distanza entro 1-2 anni dalla diagnosi [166,167]. Un miglioramento della sopravvivenza può essere raggiunto impiegando un trattamento sistemico efficace. L'efficacia della combinazione chemioterapica MVAC (metotrexate, vinblastina, adriamicina e cisplatino) è stata documentata in 2 studi randomizzati di fase III [22,168].
2. Alcuni farmaci citotossici, come il cisplatino e il 5-fluorouracile, hanno la capacità di indurre una sensibilizzazione dei tessuti neoplastici, aumentando in tal modo l'uccisione cellulare in modo sinergico [169-171].

In accordo ai suddetti principi, la chemioterapia può essere impiegata in modo sequenziale, prima (chemioterapia di induzione) o dopo (chemioterapia adiuvante) la radioterapia, in modo concomitante, o in entrambi i modi, induzione e concomitante.

3.3.3.4. Chemioterapia sequenziale e radioterapia

Una metanalisi degli studi randomizzati di chemioterapia con solo cisplatino combinata con trattamento locale (cistectomia o, più frequentemente, radioterapia), pubblicata dal British Medical Clinical Cancer Trial Office, non ha evidenziato alcuna differenza nella sopravvivenza [172]. Nessuna differenza nella sopravvivenza è stata osservata nel trial randomizzato

MRC/EORTC [173] che confrontava chemioterapia di induzione (3 cicli di MCV) o nessuna chemioterapia prima di un trattamento definitivo (radioterapia sola, cistectomia sola, o combinazione di entrambe).

Nessun miglioramento della sopravvivenza è stato evidenziato in uno studio randomizzato di fase III con l'impiego di 4 cicli di adriamicina e 5-fluorouracile dopo la radioterapia [174].

3.3.3.5. Chemioterapia e radioterapia concomitanti con o senza chemioterapia di induzione

Uno studio randomizzato che ha confrontato nessuna chemioterapia verso la somministrazione di 100 mg/m² di cisplatino ogni 2 settimane durante la radioterapia esclusiva o preoperatoria su un totale di 92 pazienti, ha evidenziato un significativo aumento del controllo loco-regionale a 5 anni, 53% vs. 40% ($p=0,036$), e una migliore sopravvivenza 61% vs. 43%, che, tuttavia, non ha ancora raggiunto il livello di significatività statistica ($p=0,06$) [175]. Se l'eventuale miglioramento di sopravvivenza sia attribuibile ad un aumento del controllo locale o ad un effetto sulle micrometastasi occulte necessita di ulteriore follow-up e di altri studi che confermino questi dati. Tuttavia, anche se la sopravvivenza non fosse influenzata, il miglioramento del controllo locale dopo radiochemioterapia riduce la necessità della cistectomia ed aumenta la probabilità di conservazione della vescica.

Non ci sono pubblicazioni di studi randomizzati che confrontano la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a cistectomia versus radiochemioterapia concomitanti. Tuttavia, negli ultimi 10 anni, sono stati pubblicati diversi studi che hanno impiegato un approccio terapeutico multidisciplinare con l'intento di risparmiare la vescica, consistenti nella effettuazione di una resezione transuretrale aggressiva del tumore (TURBT) seguita da una radiochemioterapia concomitante con 5-fluorouracile e/o cisplatino preceduta o meno da chemioterapia di induzione (in genere lo schema MCV) [176-183]. Una delle più chiare dimostrazioni dell'efficacia dell'associazione concomitante radiochemioterapia è riportata dallo studio prospettico dell'università di Parigi [176] che, inizialmente, impiegava la radiochemioterapia con cisplatino e 5-FU come regime preoperatorio. Nei primi 18 pazienti con cCR dopo radiochemioterapia preoperatoria, non fu riscontrata presenza di malattia all'esame istopatologico del campione vescicale della cistectomia. Per tale motivo, l'approccio terapeutico fu modificato per cui i pazienti con cCR furono sottoposti a radiochemioterapia esclusiva e gli altri avviati a cistectomia; un recente aggiornamento dei risultati su 120 pazienti ha mostrato una cCR nel 77% dei pazienti, con una sopravvivenza totale a 5 anni del 63% e un risparmio d'organo nel 60% [184].

Tutti questi studi recenti di preservazione della vescica hanno mostrato una sopravvivenza totale a 5 anni tra il 45% ed il 52% (60%-70% nei T2), con il 54%-67% dei pazienti sopravvissuti con la propria vescica senza cancro e normalmente funzionante. Sebbene i risultati di sopravvivenza non siano stati confrontati in modo randomizzato, essi appaiono decisamente superiori a quelli riportati negli studi che hanno impiegato la sola radioterapia [185-188], e simili a quelli riportati per i pazienti sottoposti a cistectomia radicale per tumori con simile stadio clinico ed età [189-192]. In alcuni studi americani i pazienti sottoposti a trattamento conservativo sono stati selezionati in base alla risposta clinica completa dopo una prima parte del trattamento radiochemioterapico (40 Gy in 20 sedute + 100 mg/m² di

cisplatino il 1° e il 22° giorno) [178] o del trattamento radiochemioterapico preceduto da TURBT e 2 cicli di MCV [179-181]. In altri studi europei [176,177,182,183], la cistectomia è stata eseguita nei pazienti con presenza di tumore al termine dell'intero trattamento radiochemioterapico con cisplatino ± 5-FU, preceduto da TURBT con o senza 2 cicli di MCV, oltre che, ovviamente, nelle recidive infiltranti. Facendo un confronto tra gli studi europei ed americani, si osserva che la sopravvivenza a 5 anni è simile, come è simile la sopravvivenza dei pazienti con vescica intatta. Ciò che si può notare è la più elevata percentuale di conservazione d'organo (~80%) negli studi europei che hanno somministrato l'intero trattamento senza effettuare alcuna selezione, rispetto agli studi americani (52%-66%) che hanno selezionato i pazienti 2 settimane dopo una prima parte del trattamento radiochemioterapico *{Tabella 3.3.-9}*.

Tabella 3.3.-9 Risultati degli studi di conservazione d'organo con radiochemioterapia

Studio	N° pazienti	% sopravvivenza a 5 anni	% viventi con vescica	% vesciche conservate
Kachnic, 1997 [180]	106	52	40	65
RTOG 8512 Updated, 1996 [178,181]	49	52	40	52
RTOG 8802, 1996 [181]	91	62 (4 anni)	44(4 anni)	60
RTOG 8903, 1998 [179]	123	47	36	50 (?)
Sauer, 1998 [176]	245	61	47	79
Housset, 1993 [177] 1997 [184]	120	63	38	60 (?)
Tirindelli Danesi, 1997 [182]	25	71 (4 anni)	-	84
Giovinazzo, 2000 [183]	73	54	50	79

La cistectomia di salvataggio è stata impiegata nel trattamento dei fallimenti locali dopo radioterapia radicale in diversi centri, consentendo la preservazione della vescica nei pazienti in risposta completa [143,191-194]. Lo studio randomizzato danese [143] dimostra una simile incidenza di complicazioni tra radioterapia preoperatoria a dosi moderate seguita da cistectomia immediata, e cistectomia di salvataggio dopo radioterapia a dosi radicali. Inoltre, la cistectomia per complicazioni vescicali o per scarsa funzionalità vescicale dopo radiochemioterapia è raramente riportata (solo nell'1% circa nello studio RTOG 8802 [181] e in quello di Erlangen [176]). Le moderne tecniche di irradiazione e chirurgiche consentono persino la confezione di neovesciche ortotopiche (quando indicate) senza alcuna complicazione, come si è verificato in qualche caso dello studio di Roma. Alcuni studi hanno riportato una incidenza del 15%-20% di recidive vescicali superficiali, trattate con successo con TURBT

e terapia medica endovesicale [178-182].

Per quanto concerne la terapia neoadiuvante sistemica (2 cicli di MCV), alcuni studi avevano evidenziato una maggiore tossicità sia locale che sistemica senza alcun sostanziale beneficio [181-183]. Il recente studio randomizzato RTOG 8903 [179] ha definitivamente mostrato l'assenza di benefici con 2 cicli di MCV di induzione, e una inaspettata maggior tossicità. Per tale motivo si sta ora testando la tolleranza della chemioterapia adiuvante dopo radiochemioterapia mediante il protocollo RTOG 97-06.

Un accenno al frazionamento della radioterapia e alla somministrazione concomitante dei farmaci.

Tutti gli studi di radiochemioterapia sono stati condotti impiegando il frazionamento convenzionale (180-200 cGy, 5 giorni a settimana) associando 100 mg/m² di cisplatino ai giorni 1 e 22, più una terza somministrazione nei pazienti selezionati per la preservazione della vescica [178-181], ad eccezione dello studio di Sauer [176] che ha impiegato 25 mg/m² di cisplatino o 65 mg/m² di carboplatino nei giorni 1-5 e 29-33 della radioterapia, e degli studi di Housset [177,184] e di Danesi e Giovinazzo [182,183] che hanno impiegato cisplatino e 5-fluorouracile concomitante ad un ciclo continuo [182,183] o con pausa [177] di radioterapia iperfrazionata con 2 o 3 frazioni giornaliere. I regimi di radioterapia iperfrazionata sono apparsi più efficaci nell'indurre e mantenere una risposta completa e nel produrre meno complicazioni tardive, alla stessa dose totale, rispetto ad un regime di radioterapia convenzionale [142,195,196]. Per tale motivo lo studio RTOG 97-06, tutt'ora in corso, sta testando un regime di radioterapia iperfrazionata di 1,6 Gy 2 volte al giorno in associazione con cisplatino (20 mg/m²) nei primi 2 giorni di ognuna delle tre settimane di trattamento, seguita da un consolidamento fino a 64.8 Gy e da 3 cicli di MCV adiuvante nei pazienti selezionati per la preservazione della vescica.

3.3.3.6. Conclusioni

Per i pazienti con tumori vescicali infiltranti la muscolare o localmente avanzati, la radiochemioterapia dopo TURBT produce ratei di cura a lungo termine e di sopravvivenza confrontabili con quelli dopo cistectomia radicale immediata. Le controversie riguardanti il relativo valore della cistectomia e del trattamento conservativo potrebbero essere risolte da uno studio randomizzato di fase III la cui proposizione, tuttavia, sembra alquanto improbabile in un futuro prossimo, in considerazione delle forti preferenze dei pazienti e dei medici per l'uno o l'altro approccio terapeutico. Comunque, i candidati ideali per l'approccio conservativo sono i pazienti con tumori vescicali T2a e T2b [13] per i quali non solo è migliore la risposta al trattamento locale, ma un'eventuale cistectomia di salvataggio dilazionata non dovrebbe comportare alcun aumento del rischio di disseminazione metastatica per il probabile minor potenziale aggressivo di tale malattia.

È discutibile la selezione dei pazienti per la preservazione della vescica in base alla valutazione precoce della risposta completa, in considerazione del più elevato numero di cistectomie eseguite senza un apparente beneficio rispetto al trattamento intero, e della possibile minore efficacia del trattamento radiochemioterapico dilazionata a causa della pausa imposta dalla

rivalutazione. Certamente la disponibilità di strumenti biologici con valore predittivo per la risposta alla radiochemioterapia potrebbe essere utile alla selezione dei pazienti per la preservazione della vescica. Tuttavia l'elevato rateo di risposta completa, intorno all'80%, riportato dagli studi che somministrano l'intero trattamento a tutti i pazienti, sembra ridurre fortemente la necessità della selezione. Se mai vanno ricercati regimi efficaci di radiochemioterapia meglio tollerati da una popolazione di pazienti anziani, portatori, spesso, di problemi medici di altra natura.

Il 15%-20% dei pazienti curati del tumore infiltrante sviluppa, in seguito, un nuovo tumore superficiale trattato con successo con TURBT e terapia endovesicale.

Il trattamento conservativo, di solito, dà come risultato una vescica normalmente funzionante senza incontinenza o ematuria. (altri parametri sintomatologici e di qualità della vita dovrebbero essere valutati – vedi capitolo a parte) La chemioterapia sistemica di induzione produce solo un incremento della tossicità locale e sistemica senza alcun beneficio sul controllo locale, sulla sopravvivenza e sulla sopravvivenza senza metastasi.

Tali schemi terapeutici richiedono comunque una stretta collaborazione fra diversi specialisti oltre alla possibilità di disporre di strutture tecnicamente adeguate sia per l'esecuzione del trattamento che per lo stretto follow-up cui questi pazienti devono essere sottoposti.

Il trattamento conservativo dovrebbe essere considerato come una ragionevole alternativa nei pazienti le cui condizioni mediche sconsigliano la cistectomia e in quelli che desiderano una alternativa alla cistectomia radicale.

3.4. La chemioterapia adiuvante e neoadiuvante

Il trattamento del carcinoma vescicale invasivo (T2a-b) e localmente avanzato (T3a-b, T4a) è fondamentalmente rappresentato dalla cistectomia radicale associata o meno alla linfadenectomia pelvica. In casi selezionati può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire una cistectomia parziale e, nei pazienti non candidati ad un intervento chirurgico demolitivo, un trattamento radiante esterno (RT) con intento di radicalità. Complessivamente i trattamenti locoregionali (cistectomia radicale e RT radicale) nel carcinoma muscolo-invasivo sono in grado di assicurare una sopravvivenza a 5 anni del 50%, con delle considerevoli differenze in relazione ai due più importanti fattori prognostici: il grado di infiltrazione parietale e il grading istologico (G). Si passa infatti da sopravvivenze a 5 anni > 70% nel T2a a basso grado (G1-2), a sopravvivenze < 10% nel T4a ad alto grado (G3)[197].

Una delle possibilità per migliorare la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma vescicale muscolo-invasivo è rappresentata dall'impiego della chemioterapia perioperatoria. Negli ultimi 15-20 anni il "timing" della chemioterapia (postoperatoria-adiuvante vs preoperatoria-neoadiuvante) è stato molto dibattuto e numerosi studi clinici randomizzati sono stati condotti, senza che ad oggi si sia giunti a delle conclusioni definitive in materia, in quanto entrambi i due approcci sono caratterizzati da vantaggi e svantaggi.

I vantaggi del trattamento adiuvante sono rappresentati da una più corretta definizione del rischio di recidiva sulla base della stadiazione patologica, dall'assenza di eventuali ritardi per il trattamento chirurgico potenzialmente curativo e dall'eliminazione del rischio di recidiva locoregionale. I principali svantaggi della terapia postoperatoria sono rappresentati dalla difficoltà alla somministrazione della chemioterapia in un paziente provato da un intervento demolitivo e dall'impossibilità di realizzare un approccio chirurgico "bladder sparing". In un'analisi retrospettiva condotta all'MD Anderson Cancer Center (MDACC) sono stati confrontati un gruppo di pazienti non sottoposti a chemioterapia adiuvante, suddivisi in un sottogruppo ad alto rischio di recidiva, per la presenza di T3-4 e metastasi linfonodali e in uno a basso rischio, ed un secondo gruppo sottoposto a terapia adiuvante con cisplatino, doxorubicina e ciclofosfamida, tutti con alto rischio di recidiva [198]. Nei limiti di studio non prospettico è stato dimostrato un beneficio significativo in sopravvivenza per i pazienti trattati che hanno raggiunto una sopravvivenza a lungo termine pari a quella del gruppo non trattato a basso rischio. Gli studi clinici prospettici randomizzati finora pubblicati hanno prodotto risultati contrastanti. In tre studi non è stato evidenziato un beneficio significativo per l'impiego della terapia adiuvante [174,199,200], mentre nei rimanenti due trial è stato dimostrato un vantaggio significativo sia per la sopravvivenza globale, che per l'intervallo libero da progressione [201,202] {Tabella 3.4.-1}. Tutti questi studi di fase III sono gravati dalla scarsa numerosità del campione considerato (non superiore a 129 pazienti nello studio più ampio [174]), e dall'utilizzo di regimi di chemioterapia inadeguati per la disponibilità attuale di combinazioni polichemioterapiche più efficaci.

Tabella 3.4.-1 Studi randomizzati di chemioterapia adiuvante versus osservazione dopo cistectomia

Autori	N° di pazienti	Braccio controllo	Braccio di studio	sopravv. braccio controllo	sopravv. braccio di studio	beneficio della chemiot.
United Kingdom [174]	129	5-Fu/Dox	RT	35%	37%	No
Stanford University [199]	55	CMV	Cistectomia	40%	38%	No
SGCCR [200]	77	CDDP	Cistectomia	57%	54%	No
University of Mainz [201]	49	MVAC	Cistectomia	80%	10%	Si
University of Southern California [202]	91	CAP	Cistectomia	70%	46%	Si

Abbreviazioni:

SGCCR= Swiss Group for Clinical Cancer Research. RT= Radioterapia. 5-FU= Fluorouracile. Dox= Doxorubicina. CDDP= Cisplatino. CMV= Cisplatino-Methotrexate-Vinblastina. MVAC= Methotrexate-Vinblastina-Doxorubicina-Cisplatino. CAP= Ciclofosamide-Doxorubicina-Cisplatino.

Un punto conclusivo sull'efficacia della chemioterapia adiuvante nel carcinoma vescicale in stadio II-III potrà essere posto dai risultati di alcuni studi randomizzati multicentrici attualmente in corso, che prevedono l'inclusione di un adeguato numero di pazienti e l'utilizzo di moderni regimi di chemioterapia. In attesa di questi risultati l'impiego della chemioterapia adiuvante non può essere raccomandato sulla base delle evidenze della letteratura scientifica (livello di evidenza III, grado di raccomandazione C).

I vantaggi della chemioterapia neoadiuvante sono rappresentati dalla capacità di determinare "in vivo" la chemiosensibilità della neoplasia, dalla riduzione volumetrica della massa neoplastica e del grado di infiltrazione vescicale, con la possibilità di eseguire un intervento chirurgico meno demolitivo o un approccio "bladder sparing", dal controllo precoce delle micrometastasi sistemiche eventualmente presenti e dalla minore difficoltà alla somministrazione del trattamento antiblastico. Gli svantaggi maggiori sono rappresentati dall'inevitabile ritardo al trattamento radicale e dal rischio di progressione di malattia in corso di terapia che renderebbe impossibile l'intervento chirurgico. Il razionale per l'impiego del trattamento neoadiuvante nel carcinoma vescicale è stato fornito dai numerosi studi di fase II che hanno dimostrato la possibilità di ottenere, in questi stadi di malattia, una risposta obiettiva nel 70% dei casi con circa il 25-30% di risposte patologiche complete. La morbilità perioperatoria è risultata lievemente incrementata, senza però un aumento della mortalità, dimostrando una piena fattibilità dell'approccio neoadiuvante [203].

Anche per il trattamento neoadiuvante, gli studi randomizzati condotti finora non consentono di giungere a conclusioni definitive sulla reale efficacia di questa modalità terapeutica. In tutti i trial clinici di fase III pubblicati fino ad oggi non è stato dimostrato un vantaggio significativo per la sopravvivenza a lungo termine a favore della chemioterapia neoadiuvante [175,191,192, 204-207], ad eccezione di uno in cui questo vantaggio è stato riscontrato per le neoplasie vescicale in stadio III [192]. In particolare, lo studio con la più ampia numerosità del campione, in cui la terapia neoadiuvante con lo schema CMV (cisplatino, methotrexate, vinblastina) seguita da cistectomia o RT veniva confrontata con il solo trattamento

Tabella 3.4.-2 Studi randomizzati di chemioterapia neoadiuvante

Autori	N° di pazienti	Braccio controllo	Braccio di studio	sopravv. braccio controllo	sopravv. braccio di studio	beneficio della chemiot.
NCI-C [175]	99	CDDP+RT ± cistectomia	RT ± cistectomia	47%	33%	No
Australia [204]	225	CDDP+RT	RT	39%	40%	No
SGUCG [191]	122	CDDP + cistectomia	cistectomia	41%	41%	No
NICR-G [205]	184	CDDP/5-FU + RT + cistectomia	cistectomia	NA	NA	No
NCBSG [192] (Nordic-1)	311	CDDP/Dox + RT + cistectomia	RT+ cistectomia	59%	51%	solo per pT3-4 (p=0.029)
NCBSG [206] (Nordic-2)	316	CDDP/Mtx + cistectomia	cistectomia	NA	NA	No
GISTV [207]	153	MVEC + cistectomia	cistectomia	85%	74%	No
MRC/EORTC [208]	975	CMV + cistectomia o RT	cistectomia o RT	62%	60%	No
SWOG / INT-0080 [209]	>300	MVAC + cistectomia	cistectomia	58%	45%	Yes (p=0.044)

Abbreviazioni:

NCI-C= National Cancer Institute of Canad. SGUCG= Spanish Genitourinary Cooperative Group. NICR-G= National Institute for Cancer Research of Genoa. NCBSG= Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. GISTV= Italian Bladder Tumor Study Group. RTOG= Radiation Therapy Oncology Group. MRC/EORTC= Memorial Research Council and European Organization for the Research and Treatment of Cancer. SWOG= Southwest Oncology Group; CDDP= cisplatin. RT= Radioterapia. 5-FU= Fluorouracil. Dox= Doxorubicina. Mtx= Methotrexate. MVAC= Methotrexate-Vinblastina-Doxorubicina-Cisplatino. CAP= Ciclofosamide-Doxorubicina-Cisplatino.

locoregionale, ha dimostrato un vantaggio nella sopravvivenza a 3 anni del 5.5% a favore del braccio con chemioterapia, senza raggiungere la significatività statistica ($p=0.075$)¹⁶. Recentemente sono stati presentati all'ultima riunione annuale della Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO), i risultati di un ampio studio intergruppo statunitense (INT-0080) che confrontava la terapia neoadiuvante con M-VAC (methotrexate, vinblastina, adriamicina e cisplatino) seguita da cistectomia vs. la sola cistectomia [209]. È stato dimostrato un vantaggio significativo per la sopravvivenza a 5 anni per il braccio neoadiuvante ($p=0.044$), con una riduzione del rischio di morte del 26%. Al di là della significatività dei risultati, quest'ultimo studio è passibile di numerose critiche relative alla metodologia statistica utilizzata e tempo di reclutamento eccessivamente prolungato (11 anni) che può aver indotto dei "bias" nella selezione dei pazienti {*Tabella 3.4.-2*}.

In conclusione l'impiego della chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma vescicale non può essere considerata il nuovo trattamento standard per il carcinoma vescicale muscolo-invasivo, per l'esiguità delle evidenze della letteratura scientifica. (livello di evidenza II, grado di raccomandazione B).

Al di là dei risultati degli studi randomizzati attualmente in corso (studi EORTC ed Italiano) che valuteranno l'efficacia delle nuove combinazioni chemioterapiche nel trattamento adiuvante del carcinoma vescicale, di fondamentale importanza saranno i risultati della meta-analisi condotta dal Medical Research Council (MRC).

Quest'analisi comprende 8 studi randomizzati sul trattamento neoadiuvante (2339 pazienti analizzati con un follow up mediano di 8 anni) e 4 studi randomizzati sul trattamento adiuvante (825 pazienti analizzati).

I dati saranno disponibili nel corso del 2002 ed è possibile che potranno fornire elementi validi al fine di rivalutare quanto stabilito in queste linee guida.

3.5. La chemioterapia delle forme avanzate e disseminate

Il carcinoma della vescica, è usualmente definito come localmente avanzato, secondo la stadiazione TNM del 1997, come $T_2-T_4-N_0$ mentre per disseminato si intende qualsiasi T se $N+$ e /o $M+$. Rappresenta una delle principali cause di morte nel sesso maschile con frequenza 3 volte superiore nell'uomo rispetto alla donna.

E' una neoplasia tipica dell'età avanzata con un picco di incidenza nella settima decade.

In fase metastatica dimostra notevole aggressività e prognosi infausta a breve termine in assenza di trattamento sistemico. Con sola terapia di supporto la mediana di sopravvivenza non supera infatti i 4- 6 mesi [210] e viene prolungata a circa 1 anno dai regimi chemioterapici attualmente in uso quali M-VAC o G.C. [21].

La sopravvivenza a lungo termine rimane comunque bassa : a 5 anni è pari al 20% nei T3, < al 10% nei T4 o N(+) e non supera il 5% nella malattia metastatica [21]

Al momento della diagnosi il 20-30% dei pazienti presenta già malattia in fase metastatica o localmente avanzata .

Dopo cistectomia radicale è riportato in letteratura che i tumori localmente infiltranti o in stadio avanzato, sviluppano ripresa di malattia pari al 50% entro 2 anni, con metastasi a distanza nei 2/3 dei casi ,comprese le localizzazioni linfonodali.[211]

In una review di 1033 autopsie, già nel 1959 era stata rilevata da Fetter la presenza di metastasi polmonari (16%), linfonodali (28%), cutanee (28%), epatiche (15%) [212]. Dal 1977 era inoltre noto il dato di un' elevata incidenza di metastasi a distanza, in contrasto con la riduzione delle recidive locali dopo trattamenti di cistectomia e/o radioterapia, a conferma della sottolineata aggressività di questa patologia [213].

D'altro canto, il Ca transizionale della vescica è una neoplasia altamente chemiosensibile; la conoscenza di tale caratteristica intrinseca e la prognosi infausta, hanno portato sin dagli anni '70 alla ricerca di trattamenti chemioterapici atti a prolungare la sopravvivenza e a migliorare la qualità di vita, anche se con benefici esclusivamente temporanei [214].

3.5.1. Monochemioterapia

I primi farmaci utilizzati in base ad alcuni studi iniziali di fase II e quindi "disease-oriented", hanno dimostrato una significativa attività antitumorale come singoli agenti, con differenti modalità di azione.

Le risposte maggiori sono state ottenute sul controllo dell'ematuria, della frequenza urinaria e del sanguinamento uretrale (urethral bleeding).

Con i farmaci utilizzati, sebbene non siano segnalate risposte complete è stata osservata inoltre, riduzione volumetrica delle metastasi polmonari e linfonodali, sia superficiali che pelviche e un miglioramento della sintomatologia. [214-216] .

Tali rimedi sono stati di breve durata, come precedentemente accennato, oppure il paziente ha sviluppato nuove metastasi; inoltre tale remissione temporanea è stata inficiata da notevole tossicità. [217]

Attualmente i regimi monochemioterapici vengono utilizzati solo in casi particolari.

Si rimanda alla *Tabella 3.5.-1* la valutazione dei singoli trattamenti farmacologici.

Tabella 3.5.-1 : Farmaci efficaci nel trattamento delle neoplasie uroteliali della vescica in fase avanzata

	% di risposta globale
Agenti Singoli	
Cisplatino	30
Adriamicina	17
Metotrexate	29
Ciclofosfamide	31
Vinblastina	16
Carboplatino	15
Paclitaxel	40
Ifosfamide	20
Gemcitabina	30
Combinazioni	
CDDP + MTX (CM)	46
CDDP + MTX + VLB (CMV)	52
CDDP + ADM + CTX (CISCA o CAP)	57
MTX + VLB + ADM + CDDP (M-VAC)	53

3.5.2 - Polichemioterapia

Nell'arco di 20 anni, dal 1972 al 1992 si è assistito ad una evoluzione nell'utilizzo di agenti singoli in monochemioterapia o in associazione fra loro in diversi schemi terapeutici, sino ad arrivare all' M – VAC, affermatosi poi come il trattamento standard del carcinoma transizionale (TCC) avanzato. {*Tabella 3.5.-1*}

La chemioterapia sistemica con schemi contenenti Cisplatino è stata infatti considerata

l'associazione più attiva, avendo determinato un miglioramento della sopravvivenza rispetto a schemi contenenti altri farmaci, seppur attivi come singoli agenti. [22]

La risposta alla terapia con cisplatino è solitamente rapida e in particolare riguarda le metastasi linfonodali piuttosto che quelle viscerali, con una percentuale di risposta pari al 72% versus il 40% e una sopravvivenza di 33 mesi versus 12 mesi, a favore delle localizzazioni linfonodali. L'incremento della sopravvivenza viene riportato soprattutto in caso di remissione completa. [22, 218] Fra le metastasi viscerali le più responsive sono quelle polmonari, le meno quelle epatiche. Sia a livello osseo che epatico si osservano comunque raramente remissioni durature. Il S.N.C. rimane sempre un "sito santuario".

Gli schemi CISCA o CAP sono stati i più utilizzati fra le varie combinazioni di farmaci contenenti cisplatino, sino al 1985 anno in cui al Memorial Sloan Kettering di New York, è stata valutata l'associazione di due regimi terapeutici di per sé attivi nel TCC avanzato: cisplatino + doxorubicina e metotrexate + vinblastina.

Tale regime denominato M-VAC ha dimostrato una percentuale di risposta globale compresa fra il 40 e il 72% in studi di fase II. Livello di evidenza III raccomandazione B. Vengono riportare in letteratura risposte complete nel 23%, risposte parziali nel 30% e regressioni obiettive nel 50-75% dei casi. La sopravvivenza mediana attesa è fra i 12-13 mesi. La sopravvivenza a lungo termine è comunque rara: 3-4%. [22, 168, 217-222]

Studi successivi di fase III, hanno evidenziato superiorità di efficacia di M-VAC sia rispetto al cisplatino in monochemioterapia, sia rispetto al regime CISCA o CAP, in termini di percentuale di risposta globale (* M-VAC vs CDDP: 39% vs 12%; * M-VAC vs CISCA: 65% vs 46%*) e in termini di sopravvivenza globale(* 12.5 mesi vs 8.2 mesi*; 48.3 settimane vs 36,1 settimane*). *{Tabella 3.5.-2}*. (livello di evidenza 1—2) cat. A-B.

La sopravvivenza mediana è pari a 12.6 mesi rispetto a 8.7 mesi dello schema CISCA [22, 168, 217, 219]

In base a tali risultati il regime M-VAC è diventato lo "Standard" di riferimento nel trattamento del TCC avanzato.

Tabella 3.5.-2 – Confronto fra diversi schemi di polichemioterapia

	N. Pazienti	Dose di CDDP (mg/m ²)	Risposte Obiettive (%)	Risposte Complete (%)	Sopravvivenza mediana
M-VAC Vs CISCA [168] '90	110	70	65	35	settimane 62,6
		100	46	25	40,4
M-VAC Vs CDDP [22] '92	246	70	33		mesi 12,6
		70			8.7

Tale relativa efficacia dimostrata da MVAC è stata purtroppo gravata da notevole tossicità in particolare nei pazienti anziani, o in presenza di insufficienza renale, o di patologie a livello cardiovascolare e polmonare (es. BCPO). La presenza di comorbidità ha inoltre precluso l'utilizzo di schemi a dosaggio pieno, con conseguente riduzione dell'efficacia terapeutica.

Anche nei pazienti con ottimo P.S. e assenza di patologie associate vi è il rischio di tossicità come di seguito riportato [22,168,217-221]:

- 25% granulopenia febbrile
- 50% mucosite gr. 2-3
- 3% mortalità farmaco correlata.

Per ridurre la tossicità nei vari schemi sono state introdotte alcune modifiche, quali la sostituzione del Cisplatino con il Carboplatino. [223]

LM-VAC è stato inoltre somministrato a dosi intensificate con aggiunta di fattori di crescita, portando però ad un incremento della tossicità, senza alcun vantaggio sulla sopravvivenza [224]

Tabella 3.5.-3 : Confronto degli effetti collaterali fra GC e M-VAC

Trattamento	GC		M-VAC	
	OMS g3* % pz	OMS g4* % pz	OMS G3* % pz	OMS G4** % pz
Anemia	23,5	3,5	15,5	2,1
Trombocitopenia	28,5	28,5	7,7	12,9
Neutropenia	41,2	29,9	17,1	65,2
Mucosità	1	0	17,7	4,2
Nausea / vomito	22	0	19,2	1,6
Alopecia	10,5	0	54,2	1
Infezioni	2	0,5	9,9	5,2
Diarrea	3	0	7,8	0,5
Compl. Polmonari	2,5	0,5	2,6	3,1
Ematuria	4,5	0	2,3	0
Stipsi	1,5	0	2,6	0,5
Emorragia	2	0	2,1	0
Febbre	0	0	3,1	0

GC = GEM + CDDP

M-VAC = MTX + VLB + ADM + CDDP

*tossicità percentuale di grado 3 secondo i criteri OMS

**tossicità percentuale di grado 4 secondo i criteri OMS

3.5.3. Nuovi farmaci e nuove combinazioni

Tuttora è in corso la ricerca di nuovi farmaci, nel tentativo di migliorare le percentuali di risposta, aumentare la sopravvivenza e ridurre la tossicità.

3.5.3.1. Gemcitabina

È uno dei farmaci più importanti per risposta e tollerabilità. Analogo della citosina arabinoside è un nuovo antimetabolita che inibisce la sintesi del DNA. In studi di fase II è stato utilizzato in mono e polichemioterapia. Come singolo agente ha dimostrato un “indice di risposta” compreso fra il 23% e il 28%, in pazienti pre-trattati e non, con basso profilo di tossicità [225].

Per queste peculiarità si è rivelata un buon trattamento soprattutto in monochemioterapia nel paziente anziano, con discrete percentuali di risposta e buona tollerabilità anche in termini di qualità di vita.[225,226]

In combinazione con Cisplatino è stato osservato un sinergismo d'azione, con percentuale di risposta globale compresa fra il 40% e il 66%, RC tra 15-28%, mantenendo invariato il profilo di tollerabilità e una mediana di sopravvivenza di 11,2 mesi. Le risposte sono state ottenute a livello osseo ed epatico, sedi risaputamente poco responsive. [226,227] (livello di evidenza II).

3.5.3.2. Gemcitabina e cisplatino

In base ai risultati degli studi di fase II, il regime M-VAC è stato confrontato con lo schema Gemcitabina/Cisplatino in uno studio randomizzato di fase III, multicentrico e Internazionale (GC versus M-VAC).

End-point principale: sopravvivenza globale (overall survival)

End-point secondari: “response-rate, tossicità, utilizzo delle risorse mediche (MRU), tempo alla progressione, qualità di vita (QoL).

Con un rapido accrual durato meno di 2 anni (23 mesi) sono stati arruolati tra il 1996 e il 1998, 405 pazienti non pre-trattati con Chemioterapia, tutti in IV stadio. Da questo studio risulta che fra i due trattamenti non esiste una differenza statisticamente significativa in termini di efficacia e sopravvivenza. Con un follow-up mediano di 19 mesi, la **sopravvivenza globale** è risultata simile: G.C.= 13.8 mesi M-VAC = 14.8 mesi. (hazards ratio 1.04; intervallo di confidenza del 95%: 0.82-1.32; P = .75). **Tempo alla progressione:** 7.4 mesi in entrambi i bracci di studio; percentuale di risposta globale simile: GC, 49%; M-VAC, 46%.

Tuttavia lo schema M-VAC è stato gravato da maggior tossicità ematologica (neutropenia 4° 65.2% vs 29.9%) e gastroenterica con elevata percentuale di mucosite, (22% vs. 1%). Anche l'alopecia si è manifestata in percentuale maggiore nel regime M-VAC (54,2% vs 10,5% g 3°). Lo schema GC ha riportato invece maggior piastrinopenia anche di grado tra

tra 3 e 4 ma risolvibile in pochi giorni senza necessità di provvedimenti né di ospedalizzazione {Tabella 3.5.-3}.

Da questi dati si può concludere non per un diverso profilo di efficacia ma di tollerabilità, con minor ricoveri per tossicità a favore di G.C., nonostante se ne debba ricordare il costo maggiore. Inoltre lo schema con Gemcitabina e Cisplatino ha dimostrato una minor percentuale di morti tossiche (1% vs. 3%) e una minore ospedalizzazione dei pazienti per le complicanze del trattamento. [228].

In conclusione l'associazione di gemcitabina e cisplatino, risulta più sicura e meglio tollerata dimostrando nel complesso un miglior rapporto costo-beneficio. (livello di evidenza I)

Il nuovo regime terapeutico è stato accettato da molti gruppi cooperativi di rilievo in Europa e Nord-America, che attualmente stanno conducendo studi di fase III per confrontare il regime GC con GC + Paclitaxel .

M-VAC si può considerare un valido trattamento nei pazienti con buon P.S. e normali funzionalità renale ed epatica, con metastasi linfonodali o ai tessuti molli, o con malattia pelvica avanzata in previsione di chemioterapia di salvataggio o radioterapia definitiva.

Poiché il P.S. è un fattore prognostico importante per risposta e tossicità, sembra ormai poco raccomandato somministrare uno schema con i citati effetti collaterali in pazienti con patologie associate, o compromissione della funzionalità epato/renale o di età avanzata. [229]

3.5.3.3. Altri farmaci

Vi sono comunque i presupposti per un cambiamento /evoluzione nella strategia terapeutica del TCC avanzato.

L'interesse è rivolto a nuovi farmaci, la cui attività in I^a e II^a linea è in via di definizione.

[230-233]. Fra questi i tassani (taxolo in particolare) rappresentano una classe di recente introduzione con significativa attività nel TCC avanzato , dimostrata in studi di fase I - II. (livello di evidenza III), come sopra accennato. Il taxolo è stato "saggiato" sempre in studi di fase II in associazione con Carboplatino dimostrando un response rate compreso fra 14 e 65% , buona tollerabilità e una valida alternativa nei pazienti con I.R. [231]. Fra le varie combinazioni si segnalano inoltre {Tabella 3.5.-1}:

1. **Gemcitabina –Carboplatino** con un overall response rate fra 63-72%
2. **Platino - Paclitaxel – Gemcitabina** con un overall reponse rate fra 58 – 80% [233]
3. **Ifosfamide, taxolo e cisplatino***
4. **Taxolo - carboplatino** [SWOG Small, Jco 2000;18(13):2537-44]

In particolare taxolo e gemcitabina sono fra i nuovi farmaci più attivi e la loro combinazione ha prodotto risposte obiettive durevoli con minima tossicità in studi di fase I e II , in pazienti pretrattati, {Tabella 3.5.-4} potrebbe inoltre essere particolarmente indicata in presenza di funzionalità renale ridotta, come terapia di prima linea. [Sternberg, 2000]

Recentemente è stato pubblicato uno studio di fase I-II da Bellmut e coll. riguardante la combinazione paclitaxel-cisplatino-gemcitabina, per un totale di 61 pazienti, con un indice di risposta globale pari al 78% e una mediana di sopravvivenza di 24 mesi per lo studio di fase I, inferiore a 19 mesi per lo studio di fase II. [234] Questi risultati necessitano di ulteriori

verifiche su casistiche più ampie.

Attualmente è in corso uno studio di fase III fra Gem- Taxolo- Cisplatino vs. Gem- Cisplatino, avviato da diversi gruppi oncologici di rilevanza internazionale quali E.O.R.T.C, Southwest Oncology Group, Radiation Therapy Oncology Group et al. Tale studio rappresenta il più ampio “trial” randomizzato sul carcinoma vescicale metastatico: sono necessari 610 pazienti per ottenere una differenza di sopravvivenza di 4 mesi(da 14 a 18 mesi). Criteri di elegibilità richiesti sono un buon P.S.(O-1) e clearance della creatina > 60 ml/min. Contemporaneamente nei pazienti “unfit” per regimi chemioterapici contenenti cisplatino, E.O.R.T.C e Spanish Oncology Genitourinary Group, hanno avviato un o studio parallelo di faseII/III di confronto fra Carboplatino-Gemcitabina vs Carboplatino-MV(Methotrexate-Vinblastina).

Altri trials comprendono l’associazione dei seguenti farmaci, con dati incoraggianti come percentuale di risposte: **Gemcitabina – Vinorelbina; Gemcitabina - Docetaxel**

Tabella 3.5.-4 Gemcitabina e Paclitaxel nel Carcinoma Vescicale Avanzato

Risposte	
N	41
Valutabili	40
RC + RP	24 (60%)
RC	10 (25%)
RP	14 (35%)
MS / RM	7 (18%)
P	9 (23%)

3.5.4. Chemioterapia di II linea

I pazienti non rispondenti a una prima linea sono candidabili a studi sperimentali

Sono ancora in fase di valutazione i dati per l’utilizzo dei nuovi farmaci, in particolare dei taxani(paclitaxel e docetaxel) .

Infatti l’attività rilevata in I° linea, non è ancora stata confermata in caso di progressione durante o dopo terapia con cisplatino.

Al contrario l’indice di risposta globale pari al 27% rilevata con la gemcitabina in diversi studi, non è stata influenzata dai precedenti trattamenti.[225]

La chemioterapia con Gemcitabina può essere presa in considerazione come trattamento

palliativo di II linea in caso di ripresa di malattia dopo trattamenti contenenti cisplatino.

Per i pazienti in cui la progressione si verifica invece dopo un intervallo libero da malattia di almeno sei mesi, può essere opinabile una successiva risposta al cisplatino.

Gli schemi segnalati potrebbero rappresentare un'interessante alternativa a quelli tradizionali, in base alla necessità di scelte terapeutiche a bassa tossicità e buona efficacia, in relazione al Performance Status, presenza o meno di comorbidità, stadio metastatico, precedenti trattamenti e loro eventuale fallimento, età avanzata.

3.6. La terapia delle recidive

La prognosi della malattia avanzata, metastatica, rimane assai cattiva. Nonostante l'impiego di combinazioni di chemioterapia sistemica di provata efficacia che utilizzano i farmaci maggiormente attivi come il Cisplatino ed il Metothrexate permetta di ottenere circa il 50% di risposte cliniche impiegata nella terapia di prima linea e ben il 20 % di risposte complete, è assai raro osservare una sopravvivenza che si estenda oltre i 5 anni.

La prognosi è ulteriormente peggiore per la malattia recidiva oppure non responsiva che necessita di un trattamento di seconda linea. Un trattamento codificato di seconda linea non esiste; ci si basa, pertanto, sulla valutazione di ogni singolo caso, sulle segnalazioni della letteratura e sulla disponibilità di studi clinici controllati in cui inserire pazienti con queste caratteristiche.

L'argomento è ancora poco studiato, e le informazioni ottenibili dalla letteratura sono relative da studi che, al meglio, sono studi di fase 2. Tuttavia, si possono trarre alcune indicazioni generali.

Esiste un sottogruppo di pazienti che si presenta con malattia non resecabile chirurgicamente, in assenza di metastasi a distanza, per il quale può essere indicato un intervento se dopo la chemioterapia sistemica la malattia appare resecabile. [235] Sulla base di queste indicazioni appare ragionevole lo stesso atteggiamento di associare chirurgia e chemioterapia in caso di malattia recidiva localizzata (nell'uretra, nella pelvi o nel retroperitoneo).

Nell'impiego di seconda linea è stata studiata una associazione di immuno e chemioterapia, impiegando l'interferone alfa ed il 5 fluorouracile ed i risultati ottenuti, tuttavia, sono contraddittori, con tossicità maggiore [236,237].

Tra i farmaci di nuova generazione sono stati indagati i taxani. Il Docetaxel impiegato come singolo agente ha dimostrato efficacia e tossicità ridotta anche in pazienti con funzione renale scaduta [238]. Lo stesso farmaco ha dimostrato efficacia in associazione con il Cisplatino, tuttavia, a prezzo di una tossicità rilevante [239].

Considerando che il cisplatino costituisce la base delle associazioni di farmaci che di maggiore impiego nel mondo è stato logico indagare un eventuale alternativa per gli impieghi di chemioterapia di seconda linea. Questa è la logica che ha condotto all'impiego dell' ifosfamide. Come singolo farmaco ha dimostrato risposte in circa il 20% in uno studio [240], ed ha dimostrato efficacia anche in associazione con il docetaxel [241]. I taxani in associazione con la gemcitabina si sono dimostrati molto promettenti con risposte cliniche nel 50% dei pazienti, sebbene con leucopenia importante [242,243].

4. LA QUALITA' DELLA VITA

4.1. Perché valutare la qualità della vita

Gli end-points tradizionali degli studi per la valutazione della cura dei pazienti affetti da tumore si basano sostanzialmente sulla sopravvivenza in assenza di malattia, sulla progressione della neoplasia e sulla tossicità delle terapie.

Gli effetti collaterali di trattamenti sempre più aggressivi, l'allungamento della sopravvivenza della cui qualità ben poco si conosce e la possibilità di avere a disposizione diversi trattamenti che portano a risultati "tradizionali" simili, hanno contribuito a focalizzare un interesse crescente nei confronti della qualità della vita del paziente oncologico [244] con la proliferazione di studi clinici il cui end-point è la valutazione del benessere fisico e psicologico del malato.

Nella gestione del paziente affetto da cancro stanno assumendo sempre maggiore importanza aspetti quali il supporto per i problemi sociali, psicologici e sessuali che la malattia comporta [245].

L'ASCO ha recepito questi concetti affermando, con la forza di una linea guida, che un trattamento è accettabile quando, pur non essendo in grado di prolungare la sopravvivenza di un paziente, è tuttavia utile per migliorarne la qualità di vita, mentre deve essere rigettata una terapia che infici gravemente tale qualità [246].

Le neoplasie infiltranti vescicali, comportando spesso trattamenti demolitivi, sono probabilmente più traumatizzanti di altri tumori in quanto la cistectomia radicale è legata a problemi di potenza erettile, di drenaggio urinario, di perdite urinarie e di emanazione di odori sgradevoli che contribuiscono notevolmente a disagi psicosociali e sessuali [245].

4.2. Misurare la qualità della vita: un problema aperto

Se tutto quanto detto impone di porre l'attenzione sulla QdV del paziente in generale e di quello con Ca vescicale in particolare, non possiamo non evidenziare che esistono tutt'oggi notevolissime controversie sul significato di QdV, che è un campo di ricerca che evoca disagio negli stessi cultori della materia [245].

Cos'è la QdV? I numerosissimi metodi di misurazione, basati su approcci differenti, riescono effettivamente a misurarla? I vari aspetti presi in considerazione dalle misurazioni possono essere ridotti a numeri matematici ed essere confrontati? [244, 245]. Le reviews sull'argomento rilevano che vi è notevole ambiguità sulla definizione della QdV [244,245,247], che non vi è accordo su come valutarla e che non c'è consenso addirittura sull'utilità di misurarla [247].

Secondo Hunt la QdV “è un costrutto ipotetico, non un'entità...e vi è sempre maggior supporto alla visione che le esperienze esistenziali e dinamiche non sono adatte ad essere misurate” [247]. D'altro canto altri Autori ritengono che vi siano evidenze sempre più forti che le sensazioni qualitative soggettive siano quantificabili anche se vi è ancora un notevole dibattito su quali strumenti usare [244, 248]. In aggiunta, molti trials allestiti per misurare la QdV studiano, in effetti, solo alcuni aspetti dello stato di salute e della salute funzionale [244,247,249].

Questa notevole differenza di opinioni è tipica delle discipline giovani. Dal punto di vista dei criteri scientifici la ricerca sulla QdV è allo stadio di “infanzia” [244,247]. D'altro canto, vista l'importanza che sta sempre più assumendo, bisognerà attuare tutti gli sforzi per far crescere la disciplina, ma allo stato attuale delle conoscenze nessuna scelta tra le opzioni terapeutiche può essere presa solo sulla base della ricerche sulla Qualità di Vita pubblicate in Letteratura [245,247.250]

4.3. Definizione di qualità della vita

Come già è stato rilevato vi sono notevoli differenze di opinioni sulla definizione di QdV [244,245,247]. In Letteratura sono rilevabili numerose definizioni [251-254] ma si può affermare che vi è consenso sul considerare la QdV un concetto multidimensionale dove le “dimensioni” possono essere definite: salute fisica, funzionale, psicologica, e sociale. In questi “capitoli” convergono: sintomi, mobilità, cura di se stessi, ruolo attivo, attività fisica, distress psicologico, morbidità psichiatrica, funzione cognitiva, relazioni interpersonali e attività sociali [244].

Per semplificare la materia è stata coniata la definizione di health-related quality of life (HRQoL) cioè il valore assegnato alla vita influenzata dalla malattia. Nella pratica è però impossibile differenziare gli effetti dovuti alla salute da quelli conseguenti ai cambiamenti della finanza, delle amicizie, della vita familiare, delle responsabilità, dell’occupazione, ecc.. Per esempio è difficile misurare un cambiamento di QdV in un paziente trattato per una data malattia se alla dimissione è senza lavoro, senza soldi, senza prospettive e vive in un appartamento fatiscente [247].

4.4. Strumenti per la valutazione della qualità della vita

Avendo ben presenti le incertezze sulla misurazione della QdV, queste Linee Guida si addentrano nella trattazione degli strumenti per la sua valutazione a due scopi:

- a) fornire dati a chi voglia inserire end-point di QdV nei propri studi clinici
- b) dare strumenti per poter valutare correttamente gli studi pubblicati in Letteratura sulla QdV del paziente con Ca vescicale infiltrante .

Gli “*strumenti*” per misurare la QdV sono perlopiù questionari composti da diverse voci o domande raggruppate in “*scale*” (composte da una o più voci) che misurano un “*campo*” o “*dominio*”, ossia una specifica area del comportamento e dell’esperienza (p.es. la salute fisica, le funzioni sociali ecc..) [244, 255]

Gli strumenti si dividono in:

- *Generici* quando valutano il benessere generale, disegnati per esser utilizzati in ogni malattia e popolazione;
- *Dominio-specifici* quando si focalizzano su un campo specifico (p.es. lo stato emozionale, l’ansia e la depressione)
- *Malattia-specifici* quando si concentrano su aspetti peculiari di uno specifica patologia (p.es. i questionari cancro-specifici si focalizzano sull’ansia della recidiva, sulla nausea connessa alla chemioterapia, ecc..)

Per essere utilizzabili nella ricerca e nella pratica clinica i questionari devono basarsi sui principi della “valutazione psicometrica”, devono cioè essere *validi, affidabili e sensibili*.

- La *Validità* esprime il grado di quanto la misura riflette quello che si vuole misurare [244,255];
- L’*Affidabilità* esprime il grado di riproducibilità del test [244,255];
- La *Sensibilità* esprime il grado di sensitività ai cambiamenti clinici [255].

La capacità di misurare il cambiamento è il criterio più importante per la scelta di un sistema di misurazione [255], ma forse anche il punto più critico dei questionari sulla QdV.

Gli strumenti studiati più estensivamente, validati dal maggior numero di pazienti e, di conseguenza, più citati nella reviews pubblicate [244,245,247,250,255] sono riportati nella **Tabella 4.-1** . Per i questionari più importanti è dato il riferimento bibliografico, ma va sottolineato che per ogni traduzione è necessaria una nuova validazione scientifica.

Tabella 4.1 : Strumenti per la valutazione della Qualità di Vita

Tipo di Strumento	Strumento	Rif. Bibl.	N° voci	Compilazione	Misurazione	Note
<i>Generico</i>	Nottingham Health Profile (NHP)	256	45	Autocompilato dal pz	Misura la percezione del "distress"	è il questionario inglese più usato, compilazione rapida
	Sickness Impact Profile (SIP)	257	136	Autocompilato o intervista	Misura l'impatto della malattia sulla vita quotidiana	Compilazione lunga: più di 30 minuti
	SF-36	258	36	Autocompilato	Misura le funzioni sociali, psicologiche e la percezione di salute	è considerato il Gold Standard negli Stati Uniti
	Quality of Well Being Index (QWB)	259	18	Intervista	Misura la mobilità, attività fisica e sociale	Necessita di intervistatore esperto
	EuroQoL	260	15	Autocompilato	Misura multidimensionale a 6 domini	Sviluppato come supporto per altri questionari
<i>Dominio Specifico</i>	Hospital Anxiety and Depression (HAD) Beck Depression Inventory Profile of Mood States (POMS)			Sebbene siano stati utilizzati in alcuni studi sulla QdV del pz.con Ca Vescicale infiltrante, nella maggior parte delle reviews non sono presi in considerazione		
<i>Cancro Specifico (validi per tutte le patologie tumorali)</i>	Functional Living Index Cancer (FLIC)	261	22		Misura la QdV fisica ed emozionale del pz. Neoplastico	Utilizzato estensivamente in oncologia
	Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)	262	29	Autocompilato	Misura 5 domini compreso il rapporto medico-paziente	Associato a set di domande specifiche per il tipo di tumore (compresi quelli prostatici e vescicali)
	Cancer Rehabilitation Evaluation System – Short Form (CARES-SF)	263	59	Autocompilato	Misura estensivamente i problemi del paziente neoplastico	
	EORTC Quality of Life – C 30 (EORTC QLQ C30)	264			Misura diversi aspetti della QdV compreso l'impatto finanziario	Sviluppato in diverse lingue europee
<i>Ca Vescica Specifico</i>	È stato proposto un questionario FACT-BI specifico per il tumore vescicale, mentre si sta sviluppando un modulo specifico del EORTC QLQ C30 [250, 265]					

4.4.1. Selezione dello Strumento

La tipologia della raccolta dei dati è fondamentale, poiché è necessario eliminare, per quanto possibile, gli errori sistemici e i fattori di disturbo che possono inficiarne l'attendibilità.

I dati raccolti dal chirurgo, l'oncologo o il radioterapista sono inficiati dal desiderio inconscio del paziente di gratificare il proprio curante [255]. Attualmente vi è consenso che, sebbene sia accettabile l'esecuzione di una intervista da parte di terzi [244,255], l'ideale raccolta dei dati passa attraverso l'autocompilazione del questionario [244,245,255].

Essendo la QdV un "concetto multidimensionale" per la sua valutazione si devono utilizzare diverse *scales* e misurare più *domini*. È attualmente raccomandato che per la valutazione complessiva della QdV è auspicabile l'utilizzo di *strumenti generici e malattia-specifici* [244] che, oltre ad esauritivi, siano anche di rapida esecuzione [244,254,266,267] e risultino ampiamente testati, ossia dotati di validità ed affidabilità certificate da terzi [245,250,255].

Agli inizi degli anni '90 il Southwest Oncology Group (SWOG) ha emanato una serie di principi guida da applicare negli studi sulla QdV del paziente oncologico che sono riassunti nella *Tabella 4.-2* [265, 266].

Negli studi clinici i dati ottenuti nei pazienti dovrebbero essere confrontati, per la loro interpretazione, con i nomogrammi di soggetti della stessa età e sesso, non apparentemente affetti da malattia [254]. In Letteratura sono stati pubblicati i nomogrammi della popolazione statunitense [268] e olandese [269]

Tabella 4.2. Principi SWOG per la valutazione della Qualità di Vita negli studi oncologici

1. Valutare sempre separatamente la funzione fisica, la funzione emotiva, i sintomi e la qualità della vita
2. Includere valutazioni della funzione sociale ed eventuali ulteriori valutazioni protocollo-specifiche, se le risorse a disposizione lo consentono
3. Utilizzare questionari basati sul paziente
4. Utilizzare scale categoriche piuttosto analoghi visivi
5. Preferire brevi questionari alle interviste
6. Preferire valutazioni HRQoL dotate di proprietà psicometriche dimostrate

4.5. Qualità della vita e carcinoma vescicale infiltrante

La cistectomia radicale rappresenta ancora oggi il trattamento “standard” del carcinoma vescicale infiltrante. Nella pratica clinica corrente vengono eseguite principalmente 3 derivazioni urinarie: il condotto ileale, i reservoirs continenti e le neovesiche ortotopiche. Poiché i risultati oncologici dipendono dalla fase comune della cistectomia, la scelta del tipo di intervento da effettuare si basa essenzialmente su considerazioni che chiamano in gioco la QdV.

Va inoltre ricordato l'interesse suscitato dai protocolli di studio sui trattamenti che consentono il “risparmio” della vescica: se dovessero dimostrare un'efficacia curativa uguale alla cistectomia, il piano di confronto verso gli interventi tradizionali sarà anch'esso basato sui temi di QdV del paziente.

Gli studi clinici dovrebbero pertanto cercare di chiarire se vi sia un trattamento superiore agli altri in merito a questo argomento, o per lo meno dare informazioni per guidare il chirurgo ed il paziente nella scelta dell'intervento da effettuare.

4.5.1. Ricerca Bibliografica ed Analisi della Letteratura

77

Sono stati presi in considerazione 15 studi inerenti la QdV e i pazienti cistectomizzati [270-284] e 2 lavori riguardanti la terapia con risparmio d'organo [285,286].

Purtroppo, la valutazione della QdV in questa particolare tipologia di pazienti è oltremodo difficoltosa: oltre i problemi connessi alla necessità di quantificare ed esprimere in numeri il “disagio” del cistectomizzato, esistono difficoltà oggettive riguardanti la possibilità di disegnare degli studi scientificamente corretti in grado di raggiungere un elevato grado di forza dell'evidenza. Nella *tabella 4.-3* è riportata l'analisi della qualità dei lavori pubblicati in Letteratura.

La scelta del tipo di derivazione viene generalmente effettuata in base all'età, alle condizioni generali e allo stadio clinico, e tutto questo si ripercuote negativamente sull'esito dei trial per l'impossibilità di applicare i più comuni metodi di riduzione dei “bias” degli studi clinici, ossia la randomizzazione e lo studio in cieco.

I lavori sono pertanto studi osservazionali (“case series” 64,7%, “case control” 29,4%, “cohort study” 5,9%) e, nella maggioranza dei casi (88,2%), retrospettivi con l'introduzione di ulteriori “bias” di arruolamento legati alla presenza di comorbidità.

Tabella 4.3: Valutazione della qualità e grading della raccomandazione degli studi pubblicati

Questionario	Qualità	Alta (gen.+mal-spec)	1	5,9%	
		Media (gen o mal- spec validato)	9	52,9%	
		Bassa	7	41,2%	
Raccolta dati	Autocompilato	<i>Corretta</i>	14	88,2%	
	Intervista di terzi		1		
	Intervista curante	<i>Non Corretta</i>			
	Non specificata		2	11,8%	
Numerosità Casistica	N° pazienti per gruppo (mediana)		33		
	<i>Gruppi >30</i>		6	35,3%	
	<i>Gruppi <30</i>		11	64,7%	
Follow Up	<i>Comparabile</i>		5	31,2%	
	<i>Non Comparabile</i>		11	68,8%	
Età	<i>Differenza < 3aa (Comparabile)</i>		8	47%	
	<i>Differenza > 3aa (Non Comp.)</i>		6	53%	
	<i>Non Specificata (Non Corret.)</i>		3		
Gruppi Omogenei	<i>Si</i>		3	17,6%	
	<i>No</i>		14	82,4%	
Liberi da malattia?	<i>Si</i>	<i>Corretto</i>	4	25%	
	<i>No</i>	<i>Non Corretto</i>	1	75%	
	Non specificato		11		
Tipo di studio	<i>Cohort study</i>		1	5,9%	
	<i>Case Control</i>		5	29,4%	
	<i>Case Series</i>		11	64,7	
Studio prospettico o retrospettivo	<i>Prospettico</i>		2	11,8%	
	<i>Retrospettivo</i>		15	88,2%	
Quale Confronto	Tipo confronto	IC vs CD	4		
		IC vs NB	3		
		IC vs NB vs CD	4		
		CD vs NB	2		
		Vs Popolaz. Normale	6		
		Confr. Nazioni	1		
		RxT + chemio vs IC	1		
		RxT vs Contr.	1		
		<i>Correttezza</i>	<i>Si</i>	6	35,3%
		<i>Confronto</i>	<i>No</i>	11	64,7%
Analisi Statistica	<i>Valida</i>		16	94,1%	
	<i>Non valida</i>		1	5,9%	
Grading	Lavoro	3	4	30,7%	
		4	13	69,3%	
	Raccomandazione	B	4	30,7%	
		C	13	69,3%	

Legenda: NV: neovescica; TCC: tasca cutanea continente; CI: condotto intestinale

D'altro canto anche la valutazione di base degli studi prospettici è inficiata dal fatto che i questionari di riferimento sono compilati in un momento molto stressante per il paziente che è stato generalmente informato da poco di avere una neoplasia maligna e che è in procinto di affrontare un intervento invalidante.

Si conferma pertanto che il confronto più corretto è quello effettuato con la popolazione della stessa età apparentemente non affetta da patologia [254]. Tale metodo è stato applicato in 6 studi [271,276,279-281,284] ma in due sono stati confrontati pazienti giapponesi [279] e tedeschi [280] con la popolazione statunitense.

La presenza di tanti e tali “bias” ha portato a confronti tra gruppi non omogenei nell’82,4% degli studi. I gruppi non erano omogenei per età, follow-up, presenza di recidiva, terapie adiuvanti, stadio della malattia, condizioni generali preoperatorie, tipo di intervento subito (in uno studio sono stati accomunati i pazienti sottoposti a derivazioni tipo Mainz 1 e 2 [271]) ecc., tutti fattori che influenzano notevolmente la QdV.

L'analisi statistica è inoltre inficiata dalla bassa numerosità dei gruppi analizzati (il 64,7% degli studi aveva almeno un gruppo con meno di 30 pazienti), pertanto la mancata dimostrazione di una significatività potrebbe essere legata più alla scarsità dei soggetti studiati che alla mancanza di differenze tra loro.

Sebbene negli ultimi anni la qualità dei questionari utilizzati, valutati secondo i principi enunciati nei paragrafi precedenti, sia progressivamente migliorata, questa non è ancora elevata: un solo studio ha applicato questionari generici e malattia-specifici validati da terzi [282]. Infine la grande varietà di strumenti utilizzati non permette il confronto tra i dati pubblicati.

In conclusione la forza dell'evidenza che emerge da questi lavori non è elevata (30,7% di livelli di evidenza di tipo 3 e 69,3% di tipo 4) e si può concordare con van der Veen quando afferma che la revisione di questi studi “*può consentire il più delle volte solo l'enunciazione generale delle affermazioni dei vari Autori*” [250].

4.5.2. Evidenza Scientifica sulla Qualità di Vita

Tenendo sempre ben presente tutto quanto è stato detto finora, dagli studi clinici pubblicati si possono comunque ricavare degli spunti per alcune considerazioni e qualche messaggio con una discreta forza dell'evidenza.

Il confronto tra soggetti sani e trattati con cistectomia e derivazione urinaria consente di affermare che questo tipo di intervento causa importanti problemi legati alla funzione sessuale, allo svuotamento urinario e alla funzione intestinale, mentre il suo impatto sullo stato di benessere generale è minore [284] (Livello di Evidenza 3). Al contrario l'opinione su quale derivazioni comporti i disagi maggiori è molto controversa.

4.5.2.1. Qualità della vita globale e salute psicologica

La maggior parte dei lavori che hanno confrontato la qualità di vita dei pazienti con derivazione urinaria non ha rilevato differenze significative [270,271,277-279]. Come è già stato accennato nel paragrafo precedente, però, non è detto che questo dato non possa essere dovuto alla bassa numerosità delle casistiche piuttosto che alla reale mancanza di QdV differenti [278].

In effetti due lavori ben disegnati [272,280], a cui è stato possibile assegnare il livello di evidenza 3, hanno dimostrato delle differenze statisticamente significative per alcuni aspetti della QdV tra i pazienti con condotto ileale e reservoir cutaneo:

- Hardt [280] ha rilevato, confrontando i dati con la popolazione tedesca sana, che la QdV dei primi è significativamente ridotta, cosa che non è dimostrabile per i secondi;
- Gerharz [272], confrontando gruppi discretamente omogenei e numerosi, ha rilevato che la soddisfazione globale sulla QdV dei pazienti con reservoir cutaneo era statisticamente superiore a quella dei pazienti con condotto intestinale quando era valutata con una domanda singola, anche se il confronto del punteggio globale dei questionari non rilevava differenze tra i gruppi.

Anche Mc Guire [281] ha rilevato un benessere emozionale significativamente ridotto nei pazienti con condotto intestinale rispetto alla popolazione normale statunitense a differenza di quello che avviene per i pazienti con neovescia ortotopica e reservoir cutaneo.

Infine Månsson [274], in uno studio prospettico che confrontava tutti e 3 i tipi di derivazione, ha notato attività sociali e “di piacere” maggiori nei pazienti con reservoir cutaneo.

Pertanto, per alcuni aspetti dei campi psicologico-emozionale e funzionale della QdV esistono differenze tra i pazienti con derivazione continente e incontinente. Queste ultime però scompaiono nella valutazione globale della QdV, probabilmente grazie alla eccezionale capacità di adattamento dell'uomo di fronte alla malattia. Questa capacità di adattamento è stata rilevata non solo dai lavori sulla QdV dei soggetti con carcinoma vescicale [271,272,277,278], ma anche da quelli inerenti altre patologie come, per esempio, lo studio sui pazienti con tumori molli dell'arto inferiore, inseriti in modo randomizzato in un protocollo di conservazione dell'arto, che non è stato in grado di dimostrare un miglioramento della QdV [287].

Un altro fattore che spiega l'omogenizzazione dei risultati ottenuti è il forte impatto sulla salute psicologica ed emozionale della consapevolezza di essere affetti da una malattia maligna, della paura di una recidiva e della necessità di sottoporsi a frequenti controlli di follow-up, comune a tutti i pazienti analizzati.

Infine, essendo i pazienti più anziani meno legati ad ideali materialistici e avendo aspettative inferiori nei confronti della vita, hanno sistemi di adattamento superiori ai giovani e ciò si riflette sui risultati degli studi in quanto i gruppi di soggetti con derivazione continente era generalmente di età media significativamente più bassa.

Va tuttavia rilevato che Mansson et alii hanno rilevato che non tutti i pazienti si adattano bene alle mutilazioni subite, ma non sono riusciti a stabilire un test preoperatorio per identi-

ficare i soggetti vulnerabili che si gioverebbero di un supporto psicologico. D'altro canto offrire un trattamento postoperatorio indistintamente a tutti i pazienti non è giustificato [288]. (Livello di evidenza 2)

4.5.2.2. Problemi di gestione della stomia e dello svuotamento urinario

Vi è un consenso generale che tutti i tipi di derivazione urinaria comportano importanti problemi di gestione della raccolta e dello svuotamento urinario [245,250,274,280,284].

Nei condotti intestinali i problemi maggiori sono legati all'odore, alle complicazioni peristomali e alle perdite urinarie che, sebbene si verificano raramente, comportano una copiosa perdita d'urina con conseguente stress emozionale superiore a quello provato dai pazienti con diversione continente [245,270,273].

In realtà le derivazioni associate a perdite urinarie più frequenti sono le neovesciche ortotopiche [270]. Le perdite sono quantitativamente contenute, ma lo stress emozionale è alto perché i pazienti con questo tipo di diversione sono generalmente i più giovani, ossia quelli che hanno le maggiori aspettative preoperatorie [245].

I più importanti fattori di stress per i pazienti con tasca cutanea continente sono la difficoltà dell'autocatereterismo, soprattutto quando eseguito durante la notte, e la paura di non riuscire nella manovra [273,277].

Mansson et alii hanno dimostrato in uno studio prospettico che questi fattori comportano una alta percentuale, di problemi pratici ed emozionali che perdurano nel tempo (85% al 3 anno di follow-up, 65% al 5 anno). Nessuna differenza statistica è stata rilevata dal confronto delle tre differenti tipologie di derivazione [274].

4.5.2.3 Funzione sessuale e rapporti familiari

La cistectomia radicale e la seguente derivazione urinaria hanno un notevole impatto sulla vita sessuale dei pazienti dovuto alla chirurgia demolitiva pelvica e alla presenza di stomie. Dopo l'intervento radicale i contatti fisici, sia sessuali che non sessuali, sono fortemente diminuiti sia nell'uomo, per le disfunzioni erettili conseguenti all'intervento, che nella donna, per la perdita della libido legata al cambiamento dell'immagine corporea [250]. I cambiamenti della vita di relazione possono avere delle ripercussioni sulla vita familiare.

La riduzione dei contatti fisici, sessuali o non sessuali, è riportata dalla maggior parte degli studi [270,272,274,277,278,280,284]. Bjerre et alii hanno rilevato una minor frequenza di contatti nei pazienti con condotto ileale che però non risultava statisticamente significativa quando erano valutate le covarianti [270]. Altri Autori non hanno dimostrato differenze tra i gruppi analizzati [272,280]. Vista la disomogeneità dell'età media dei gruppi confrontati è ipotizzabile che l'eventuale dimostrazione di diversità nell'atteggiamento sessuale sia legata all'invecchiamento più che al tipo di derivazione urinaria. Infatti mettendo a confronto gruppi con età sovrapponibile, non si rilevano differenze di comportamento sessuale [272].

Hart et alii hanno confrontato pazienti in cui era stata impiantata una protesi peniena con altri non sottoposti a tale intervento, rilevando che i primi riferivano una maggior soddisfazione per la propria vita sessuale che però non si ripercuoteva su una migliore QdV globale [278].

Il cambiamento di comportamento sessuale ha conseguenze sulle relazioni di coppia e quindi sulla vita familiare, ma è compensato da forti meccanismi di adattamento da parte dei partner [280]. Bjerre e Mansson non hanno rilevato differenze di ripercussioni familiari a lungo termini nei gruppi di pazienti analizzati anche se il secondo ha dimostrato una maggior numero di divorzi nel primo anno di follow-up nei soggetti con neovesciche ortotopiche [270,274]. Anche quest'ultimo dato è più probabilmente legato alla giovane età delle coppie coinvolte che al tipo di derivazione eseguita.

4.5.2.4. **Retroterra socioculturale**

Le scuole di Lund e Padova hanno confrontato gruppi omogenei di pazienti svedesi e italiani sottoposti ad interventi di cistectomia radicale e neovescica ortotopica non rilevando diversità a carico della salute psicologica e sociale, nonostante i questionari fossero riusciti ad evidenziare le notevoli differenze culturali dovute alle credo religioso (livello di evidenza 3) [282].

4.5.2.5 **Informazioni preoperatorie**

Alcuni studi eseguiti alla fine degli anni 80 hanno evidenziato che, nella maggioranza dei casi, i pazienti si dichiarano soddisfatti delle informazioni preoperatorie ricevute sulla situazione della neoplasia e sull'intervento pianificato [289], ma che un terzo lamenta di non essere stato informato compiutamente sulle conseguenze in campo sessuale [y 290-292]. Vi è consenso generale che il paziente debba essere informato in modo corretto, e sulla necessità di assicurarsi che abbia capito effettivamente quanto riferito, per essere in grado di affrontare l'intervento con aspettative realistiche. A tutto ciò consegue il miglior adattamento postoperatorio [245,278].

4.5.2.6 **Trattamenti con risparmio d'organo**

Caffo et alii hanno confrontato retrospettivamente i pazienti sottoposti a radioterapia, associata o meno a chemioterapia, a quelli che avevano subito una cistectomia radiale con condotto ileale, rilevando risultati significativamente migliori nei primi per quel che riguarda la funzione sessuale e la salute fisica, funzionale e sociale [285]. Il lavoro è però inficiato da

importanti bias di arruolamento in quanto non è specificato come sono stati distribuiti i pazienti nei due bracci di studio, i gruppi erano disomogenei per composizione e follow-up e il 10% dei pazienti presentava una recidiva o una diversa neoplasia.

Lynch et alii viceversa hanno confrontato un gruppo di pazienti sottoposti a radioterapia ad un altro composto da ricoverati nella stessa struttura sanitaria, non rilevando differenze nel punteggio globale di un questionario generico (NHP) [286]. Vista la tipologia del gruppo di controllo (malati, ricoverati per patologie varie non specificate) è evidente che i risultati possano difficilmente considerati attendibili.

In un recente studio è stato chiesto a pazienti sottoposti a cistectomia e a controlli sani (gruppi omogenei per età) di considerare ipoteticamente se avrebbero accettato un rischio minimo (1%) di sopravvivenza minore per evitare i sintomi legati al trattamento radicale [284]. Contro il 36% dei soggetti sani, ben il 68% degli intervistati affetti da neoplasia hanno dichiarato di non prendere in considerazione il pur minimo rischio di una prognosi peggiore (livello di evidenza 3).

Da questi dati si evince che, se è vero che un terzo dei pazienti cistectomizzati avrebbero gradito un trattamento con conservazione d'organo anche se avesse comportato il rischio di una morte più precoce, la maggioranza di essi non avrebbe accettato tale pericolo. Non avendo evidenze sicure sui risultati oncologici delle terapie che prevedono il risparmio della vescica, ciò può porre problemi etici non indifferenti nel disegnare studi randomizzati di confronto tra la cistectomia radicale e i trattamenti alternativi.

Questo lavoro ha rilevato inoltre, in linea con altri studi [293], che i soggetti affetti da una malattia a prognosi infausta ragionano in maniera differente rispetto alle persone sane e quindi anche al personale sanitario. Questo dato di fatto dovrebbe essere tenuto in considerazione in ogni rapporto medico-paziente.

4.6. Conclusioni

4.1. e .2. Valutare e misurazione la Qualità di Vita:

- La valutazione del benessere fisico e psicologico del paziente neoplastico ha sempre maggiore importanza

- La ricerca sulla Qualità di Vita è una disciplina giovane che presenta molte controversie e ciò comporta che nessuna decisione terapeutica può essere presa solo sui dati delle ricerche pubblicate in Letteratura.

4.3. Definizione di Qualità di Vita:

- Non vi è definizione univoca di Qualità di Vita

- Vi è consenso sul considerarla composta da 4 dimensioni: salute fisica, funzionale, psicologica, e sociale

4.4. Strumenti per la valutazione della Qualità di Vita e loro selezione:

- I questionari che valutano la Qualità di Vita sono numerosi e non vi è accordo su quale sia lo strumento migliore.

- La Qualità di Vita dovrebbe essere valutata da strumenti generici e malattia-specifici, rapidi, concisi e validati, da terzi, nella propria lingua. I dati dovrebbero essere raccolti tramite l'autocompilazione di questionari o con interviste non eseguite dai curanti.

- Per l'interpretazione dei dati il confronto tra le risposte dei pazienti e i nomogrammi dei soggetti sani della stessa età e sesso, dà le maggiori garanzie di oggettività.

4.5.1. Analisi della letteratura:

- Gli studi pubblicati sulla qualità di vita dei pazienti trattati per carcinoma vescicale infiltrante sono disomogenei e difficilmente confrontabili

- La loro forza dell'evidenza è bassa

4.5.2. Evidenze scientifiche e Qualità di Vita

- Le derivazioni urinarie comportano importanti problemi legati alla funzione sessuale, allo svuotamento urinario e alla funzione intestinale, mentre l'impatto sullo stato di benessere generale è minore

- L'opinione su quale derivazioni comporti i disagi maggiori è molto controversa

4.5.2.1 Qualità di Vita globale e salute psicologica:

- Alcuni aspetti della QdV nel campo emozionale-funzionale-psicologico potrebbero essere migliori nei pazienti con derivazioni continenti

- La capacità di adattamento dell'uomo nei confronti della malattia comporterebbe una QdV globale sovrapponibile in tutti i pazienti

- Solo i pazienti con minore capacità di adattamento necessitano di un supporto psicologico postoperatorio.

4.5.2.2. Problemi di gestione della stomia e dello svuotamento urinario:

- Tutte le derivazioni comportano importanti problemi legati alla raccolta e allo svuotamento urinario che, seppur differenti tra loro, generano lo stesso grado di stress emozionale.

4.5.2.3. Funzione sessuale e rapporti familiari:

- La vita sessuale è uno degli aspetti che più viene influenzato dal trattamento chirurgico del carcinoma vescicale infiltrante

- La frequenza dei contatti fisici, sessuali o non sessuali, è probabilmente più legata all'età dei pazienti che al tipo di derivazione

- Le coppie tenderebbero ad adattarsi ai cambiamenti della vita sessuale e la vita familiare ne risentirebbe in minima parte

4.5.2.4. Retroterra socioculturale:

- Il retroterra socioculturale non influenza il processo di adattamento e la qualità di vita globale

4.5.2.5. Informazioni preoperatorie:

- È necessario informare correttamente il paziente in modo che abbia le aspettative più realistiche a cui consegue il miglior adattamento postoperatorio

4.5.2.6. Trattamenti con risparmio d'organo:

- Al momento non vi è alcuna evidenza scientifica sull'influenza dei trattamenti con conservazione d'organo nei riguardi della qualità di vita

- La maggior parte dei pazienti affetti da una patologia maligna non accetterebbe il rischio di una sopravvivenza minore in cambio della conservazione dell'organo.

Raccomandazioni:

a) Per gli studi clinici:

- Utilizzare questionari validati nella propria lingua che corrispondano ai principi della valutazione psicometrica (validità, affidabilità, sensibilità)

- Utilizzare questionari generici e malattia-specifici, esaustivi ma concisi

- Raccogliere i dati tramite autocompilazione di questionari o interviste non eseguite dai curanti

- Confrontare i dati raccolti con i nomogrammi delle popolazione sana, omogenea per età

b) Per la scelta della derivazione:

- Informare correttamente il paziente sulle conseguenze dell'intervento pianificato scegliendo di comune accordo il tipo di derivazione sulle base delle aspettative del paziente stesso

- Nel rapporto medico-paziente tenere in considerazione che i pazienti affetti da una malattia a prognosi infausta ragionano in maniera differente rispetto alle persone sane

5. RACCOMANDAZIONI

MODALITÀ DI PRELIEVO IN CORSO DI TUR-B DI NEOPLASIA PRESUMIBILMENTE INFILTRANTE

- * Campioni separati
- * Sicurezza che lo strato muscolare sottostante sia ampiamente rappresentato
- * Il referto deve contenere informazioni su ciascuno dei campioni inviati in particolare per quanto riguarda lo strato muscolare

STADIAZIONE QUANDO UN TUMORE VESCICALE RISULTA INFILTRANTE LA MUSCOLARE E SI PROGETTA UN TRATTA- MENTO RADICALE

- * Palpazione bimanuale in anestesia
- * Rx Torace
- * E' raccomandato uno studio delle vie urinarie superiori, del parenchima epatico e della pelvi (se non già eseguito in una fase precedente). A tale scopo, se possibile, è proponibile oggi l'esecuzione di una TC addomino-pelvica con ricostruzione urografica - in caso contrario dovrebbe essere eseguita l'urografia e.v. + ecografia addome superiore + TC pelvica (o TC addomino/pelvica)
- * La scintigrafia ossea va eseguita se sono presenti sintomi a carico dell'apparato scheletrico o livelli elevati di fosfatasi alcalina

VALUTAZIONE DEI FATTORI PROGNOSTICI

Attualmente solo il grado e lo stadio (cui è collegata la presenza o meno di eventuale idronefrosi) sono accettabili come fattori prognostici in quanto consolidati dalla letteratura

LA CISTECTOMIA RADICALE

- * Attualmente la cistectomia radicale garantisce il risultato ottimale per quanto concerne l'accuratezza della stadiazione patologica, la prevenzione delle recidive locali e la sopravvivenza globale in entrambi i sessi.
- * L'indicazione primaria alla cistectomia radicale è rappresentata dalla neoplasia vescicale con infiltrazione muscolare, in stadio T2-4, N0-NX, M0. (livello III di evidenza; grado B di raccomandazione).
- * Le altre indicazioni di elezione includono i tumori superficiali ad alto rischio di progressione (Tab. 6).
- * La cistectomia di salvataggio è invece indicata nei pazienti che non abbiano risposto a terapie non-chirurgiche ("bladder-sparing"), nelle recidive dopo terapie non-chirurgiche e nei tumori non transizionali
- * Molti concordano sul fatto che l'età da sola non debba essere considerata una controindicazione alla cistectomia radicale.
- * Inoltre vengono proposte in letteratura indicazioni alla cistectomia radicale anche in presenza di metastasi linfonodali di piccolo volume in sede regionale (livello III di evidenza; grado B di raccomandazione); una piccola percentuale di pazienti può trarre beneficio dalla cistectomia anche in presenza di malattia linfonodale macroscopica.
- * L'indicazione può avere come fine anche la palliazione, allo scopo di prevenire le complicanze locali della malattia non trattata, avendo come obiettivo la qualità della vita.

- * Attualmente l'uretrectomia viene raccomandata principalmente in caso di coinvolgimento del collo vescicale nella donna e dell'uretra prostatica nell'uomo. Per altri autori tuttavia la positività dei margini uretrali all'esame istologico estemporaneo e' l'unica indicazione all'uretrectomia simultanea
- * Il ruolo della colpoisterectomia contestuale alla cistectomia deve essere comunque ragionato e non routinario.

LE DERIVAZIONI URINARIE

Le indicazioni non sono basate soltanto sulla prognosi della malattia e le condizioni dell'ospite, ma la scelta e l'applicazione delle tecniche per il loro confezionamento appartengono alla discrezione e formazione professionale del chirurgo ed al grado di accettazione del paziente (anch'esso a sua volta influenzato da cultura ed esperienza di vita).

91

LA CHIRURGIA CONSERVATIVA

- * La cistectomia parziale è una metodica che non dovrebbe essere eseguita se non in casi eccezionali
- * La resezione endoscopica può essere considerata radicale solo nei pazienti in cui si ottenga l'evidenza istologica di malattia monofocale, diametro non superiore ai 3 cm, stadio non superiore a pT2a, assenza di Cis, basso grado.

LA RADIOTERAPIA

- * Attualmente le indicazioni alla radioterapia radicale sono limitate a quel subset di pazienti giudicati inadatti per la cistectomia a causa dell'estensione locale della malattia o delle condizioni generali del malato
- * Il ruolo della radioterapia preoperatoria (raccomandazione di grado A) è limitato all'interno di protocolli di studio
- * Le evidenze che supportano la radioterapia postoperatoria sono deboli (livello 3-4).
- * Esistono sufficienti evidenze in letteratura che sostengono il ricorso alla radioterapia come palliazione in caso di ematuria (livello di evidenza 2, grado di raccomandazione B)

LA RADIOCHEMIOTERAPIA

Allo stato attuale delle conoscenze la terapia di risparmio d'organo con protocolli radio-chemioterapici non è un trattamento standard ma limitato a protocolli di studio controllati in Centri attrezzati ad un approccio multidisciplinare

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E ADIUVANTE

A tutt'oggi sia la chemioterapia neoadiuvante che quella adiuvante nel carcinoma vescicale muscolo invasivo non possono essere raccomandate come trattamenti standard (grado di raccomandazione B)

LA CHEMIOTERAPIA DELLE FORME METASTATICHE

Con sola terapia di supporto la mediana di sopravvivenza non supera i 4-6 mesi e viene prolungata a circa 1 anno dai regimi chemioterapici attualmente in uso quali M-VAC o G.C.

L'associazione Gem-Cis non è risultata inferiore in termini di efficacia rispetto allo standard (M-VAC) inoltre ha dimostrato tossicità significativamente minore

LA TERAPIA DELLE RECIDIVE

E' difficile dare raccomandazioni su dati ottenuti solo da studi di fase 2 - farmaci come i taxani, la gemcitabina e l'ifosfamide hanno dimostrato la maggiore attività sebbene con leucopenia importante

6. BIBLIOGRAFIA

1. Grimshaw JM, Russel IT: "Effect of clinical guidelines on medical practice: a systemic review of rigorous evaluation". *Lancet*, 1993; 342: 1317-1322
2. Agencie Nationale pou le Developpment de l'Evaluation Medicale (ANDEM) : Les Conférence de Consensus. Base méthodologique pour la réalisation en France. Paris, Novembre 1990
3. Institute of medicine. Clinical Practice Guidelines. Directions for a New Program. National Academy Press. Washington DC, 1990
4. Department for Health and Human services. Clinical Practice Guidelines Developpment. Methodology perspectives. Washington DC, 1992
5. Woolf H: Practice Guidelines, a new reality in Medicine. II - methods of developing guidelines. *Arc Intern Med*, 1992; 152: 946-952
6. Agencie Nationale pou le Développement de l'Evaluation Medicale (ANDEM) : Les Récommandations pour la pratique clinique. Paris, Juin 1993
7. Field J et al : Summary Guidelines for clinical practice : from development to use. National Health Lawyers Association, Washington DC, 1995
8. Commissione "Linee guida e indicatori di qualità" della FISIM: "Raccomadazioni per la partecipazione delle società medico-scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico", *QA*, 1996; 7: 77-95
9. Waters WB: Invasive bladder cancer - where do we go from here? - Editorial. *J Urol* 1996; 155: 1910-1911
10. Rischmann P, Bittard H, Bouchot O et al.: Resultats et efficacité d'instillation endovesicale de BCG dans les tumeurs urotheliales pT1G3 pres resection transurethrale complete - *Progres en Urologie* 1996; 6: 42-48
11. Månsson A: The patient with bladder cancer. Thesis, Lund University, Sweden, 1997
12. Villavicencio MH: Protocolos de grupo uro-oncologico de la Asociacion Espanola de Urologia, 1997
13. International Union Against Cancer (UICC). TNM - Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition 1997. LH Sobin, Ch Wittekind (Eds). Wiley-Liss, Inc., New York
14. International Union Against Cancer (UICC). TNM - Classification of Malignant Tumours. Fourth Edition 1989. P.Hermanek, LH Sobin, (Eds). Springer Verlag, Berlin
15. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumors (International Histologic Classification of tumors, N. 10, Geneva, World Health Organisation, 1973
16. Maulard-Durdux C. & Housset M. Facteurs pronostiques des tumeurs infiltrantes de vessie. *Cancer Radiother* 1998; 2 (suppl 1):5s-11s
17. Stein J.P., Grossfeld G.D., Ginsberg D.A. et Al. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J. of Urology*, 1998; 160 (3pt 1): 645-659.

18. Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumda R.M. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J.Clin. Oncol.*, 1999; 17: 3173-3181.
19. Haleblian G.E., Skinner E.C., Dickinson M.G. et al. Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. *J. of Urology*, 1998; 160: 2011-2014.
20. Matos T. & Cufer T. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach). *Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys.*, 2000; vol. 46 N.2 pp. 403-409.
21. Oosterhuis J.W., Schapers R.F., Janssen-Heijnen M.L., Smeets A.W. & Pauwe R.P. MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder: clinical significance and comparison with other prognostic factors. *Cancer*, 2000, Jun 1; 88(11): 2598-605.
22. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ et Al: a randomized comparison of cisplatin alone or in combination with metotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 1992; 10: 1066-1073
23. Brauers A. & Jackse G. Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer. *J.Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2000 Oct; 126(10):575-83.
24. Vollmer R.T., Humphrey P.A., Swanson P.E., Wick M.R. & Hudson M.L. Invasion of the bladder by transitional cell carcinoma: its relation to histologic grade and expression of p53, MIB-1, c-erb B-2, epidermal growth factor receptor, and bcl-2. *Cancer*, 1998, feb 15; 82(4): 715-23.
25. Osen I., Fossa S.D., Majak B., Rotterud R., Berner A. Prognostic factors in muscle-invasive bladder cancer treated with radiotherapy: an immunohistochemical study. *Brit. J. Urol* , 1998, Jun; 81(6): 862-9.
26. Miyamoto H., Kubota Y., Noguchi S. et al. C-ERBB-2 gene amplification as a prognostic marker in human bladder cancer. *J.Urol*, 2000 May; 55 (5):679-83.
27. Inoue K., Slaton J.W., Karashina T. et al. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy. *Clin. Cancer Res.* 2000 dec; 6(12): 4866-4873.
28. Jones A. & Crew J. Vascular endothelial growth factor and its correlation with superficial bladder cancer recurrence rates and stage progression. *Urol. Clin. North Am.*, 2000 Feb; 27(1):191-7
29. Tut V.M., Braithwaite K.L., Angus B. et al. Cyclin D1 expression in transitional cell carcinoma of the bladder correlation with p53, waf1, pRb and Ki67. *Brit. J. Cancer*, 2001 Jan; 84(2):270-5.
30. Hattori M., Ohno E. & Kuramoto H. Immunocytochemistry of collagenase expression in transitional carcinoma of the bladder. *Acta Cytol.* 2000 sep-Oct, 44(5).771-777.
31. Proceedings American Society of Clinical Oncology, 2001.
32. Guidelines for data to be included in consultation reports on breast cancer, bladder cancer and Hodgkin's disease. *Pathologist*, 1986; 40: 18-23

33. ADASP: Recommendations for the reporting of urinary bladder specimens that contain bladder neoplasms. *Mod Pathol*, 1996; 9: 796-798
34. Hammond EH, Henson DE: Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter, renal pelvis and urethra. *Arch Pathol Lab Med*, 1996; 120: 1103-1110
35. Henson DE, Fielding LP, Grignon D et al: College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumor. *Arch Pathol Lab Med*, 1995; 119: 1109-1112
36. Lapham RL, Grignon D, Ro JY: Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection and cystectomy specimens. *Sem Diagn Pathol*, 1997; 14: 109-122
37. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al (American Joint Committee on Cancer) eds: *Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997: 241-246
38. Young RH, Eble JN: Non neoplastic disorders of the urinary bladder. In Bostwick DG, Elbe JN eds: *Urologic Surgical Pathology*. St. Louis, Mi: Mosby- Year Book, Inc; 1997: 186-187
39. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM: Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. *Atlas of Tumor Pathology*, 3rd series, Fascicle 11. Washington D.C.; Armed Forces Institute of Pathology: 1994
40. Lopez-Beltran A, Bollito E, Luque RJ, Montironi R: A practical approach to bladder sampling and diagnostic reporting of pathological findings. *Pathologica*, 2001; 93: 688-692
41. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, and the Bladder Consensus Conference Committee: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *AM J Surg Pathol*; 1998: 22: 1435-1448
42. Caskurlu T, Tasci AL, Sevin G et al. The role of trans. rectal echography in the evaluation and staging of bladder tumors: comparison with soprapubic echography and computerized axial tomography. *Arch. Ital: Urol. ANDROL* 1998;70:1-6.
43. Fang YC, Chou YH, Hsu CC, Chang T. Staging of bladder cancer by transabdominal real-time ultrasound. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (taipei)* 1993;52:21-25.
44. Gualdi GF, Ceroni AM, Burrai L., Capuano L, Poletti E. Radiologic evaluation of parietal infiltration of bladder cancer (integrated imaging: US, CT, MR) and comparison with transurethral resection). *Clin Ter.* 1995;146:691-711.
45. Ballerini G, Cattaneo A. Transabdominal echotomography in the staging of tumors of the bladder. *Radiol. Med* 1983;69:855-8
46. Yaman O, Baltaci S, Arıkan N, Yılmaz E, Gogus O. Staging with CT, transrectal ultrasonography and transurethral resection of bladder tumour: comparison with final pathological stage in invasive bladder carcinoma. *Br. J. Urol* 1996 Aug;78:197-200.
47. Rozahegyi J, Goblyos P, Bohar L, szule E. Ultrasonography in the diagnosis of bladder

tumours. *Acta chir. Hung* 1985;26:235-51.

48. Fenlon HM, Bell TV, Ahari HK, Hussain S. Virtual cystoscopy: early clinical experience. *Radiology* 1997;205:272-5.
49. Schreyer AG, Fielding JR, Warfield SK et al. Virtual CT Cystoscopy: color mapping of bladder wall thickness. *invest. radiol.* 2000;35:331-4
50. Seidelmann FE, Cohen WN, BRyan PJ et al. Accuracy of CT staging of bladder neoplasm using the gas-filled method: report of 21 patients with surgical confirmation. *AJR Am J Roentgenol.* 1978;130:735-9.
51. Gualdi GF, Caterino M, Di Biasi C et al. Evaluation of parietal infiltration in carcinoma of the bladder: comparison of MR imaging, CT and Histology. *Radiol. Med* 1988;76:604-9.
52. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnack JP, Resnick MI. Limitations of CT in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000 ;163:1693-6.
53. See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer. current concept and pitfalls. *Urol. Clin. North. Am* 1992;19:663-83.
54. Husband JE. CT and MR imaging in the evaluation of bladder cancer. *J Belge Radiol* 1995;78:350-355
55. Husband JE: Computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of bladder cancer. *J Belge Radiol*, 1995; 78:350-5
56. Liu D, Chen Q, Tang A. The evaluation of clinical staging by preoperative CT examination in patients with bladder cancer. *Zhonghu Wai Ke Za Zhi* 1996;34:283-285.
57. Voges GE, Tauschke E, Stockle M, Alken P, Hoellfeller R. CT: a unreliable method for accurate staging of bladder cancer in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1989;142:972-4.
58. M. Caterino, S. Giunta, V. Finocchi et al. Primary Cancer of the urinary bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques. *Abdom. Imaging* 26:433-439, 2001.
59. Tsuda K, Narumi Y, Nakamura H, Nonomura I, Okuyama A. Staging urinary bladder cancer with dynamic MR imaging. *Hinyokika kyo* 2000;46:835-9.
60. Kim B, Semelka RC, Asher SM et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2- weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994;193:239-245.
61. Persad R, Kabala J, Gillatt D, Penry B, Gingell JC, Smith PJ. MRI in the staging of bladder cancer. *Br. J. Urol.* 1993;71:566-573.
62. Neuerburg JM, Bohendorf K, Sohn M, Teufel F, Gunther RW. Staging of urinary bladder neoplasms with MR imaging: is GD-DTPA helpful?. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15:780-6.
63. Barentz JO, Engelbrecht M, Jager JA et al. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:295-304.

64. Venz S., Hosten N, Maurer J et al. Preoperative staging of bladder carcinomas with Gd-DTPA-supported dynamic MR tomography. Comparison with plain and Gd-DTPA-supported spin-echo sequences. *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996;164:530-7.
65. Tanimoto A, Yuasa Y, Izutsu M et al. Bladder tumor staging: comparison of conventional and gadolinium-enhanced dynamic MR imaging and CT. *Radiology* 1992;185:741-7.
66. Venz S, Ebert T, Hierholzen J et al. Determining the depth of infiltration in urinary bladder carcinoma with contrast medium enhanced dynamic MR tomography. With reference to postoperative findings and inflammation. *Urologe A* 1996;35:297-304.
67. Scattoni V, Da Pozzo LF, Colombo R et al. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging in staging of superficial bladder cancer. *J Urol* 1996;155:1594-9.
68. Skinner DG: Management of invasive bladder cancer: A meticulous pelvic lymph node dissection can make the difference. *J Urol*, 1982; 128, 34
69. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang Z, Russo P, Herr H, and Reuter V: Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol*, 2001; 165, 1111
70. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F: Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol*, 1999; 161, 1494
71. Vieweg J, Gschwend JE, Herr H, Fair WR: The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. *J Urol*, 161: 72, 1999
72. Baniel J, Grauss D, Engelstein D, Sella A: Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 1998; 52, 785
73. Lamm DL, Riggs DR, Traynellis CL, Nseyo UO: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1975; 153, 1444
74. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL, Ratliff TL: Risks and benefit of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol*, 1987; 137, 220
75. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. (Eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. Philadelphia. Lippincott-Raven, pp. 241-243, 1997
76. Lerner SP, Skinner E, Skinner DG: Radical cystectomy in regionally advanced cancer. *Urol Clin North Am*, 1992; 19: 713-723
77. Malkovics SB, Nichols P, Lieskovsky, et al: The role of radical cystectomy in the management of high-grade superficial bladder cancer (P1, P2, P3, and P4). *J Urol*, 1990; 44, 641-645
78. Frazier HA, Robertson JE, et al: The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer*, 1993; 71: 3993-4013

79. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al: Radical cystectomy for stages TA, TIS, and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1994; 151: 31-36
80. Freeman JA, Esrig D, Stein JP: Radical cystectomy for high-risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer*, 1995; 76: 833-839
81. Gschwend, JE, Vieweg J, Fair WR: Outcome of patients with carcinoma in situ or superficially invasive bladder cancer following radical cystectomy. *J Urol*, 1997; 159: 821A
82. Skinner DG, Lieskovsky G: Management of invasive and high-grade bladder cancer, in Skinner DG, Lieskovsky G (eds): *Diagnosis and management of genitourinary cancer*. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp. 295-312
83. Freiha FS: Open bladder surgery, in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds): *Cambell's Urology* 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, p. 2750
84. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinico-pathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, node, metastasis classification. *J Urol*, 1991; 445: 45-50
85. Hautmann RE, Paiss, T: Does the option of ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? *J Urol*, 1998; 159: 1845-1850
86. Wishnow KI, Tenney DM: Will Rogers and the results of radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 1991; 48: 529-537
87. Roehrborn CG, Sagalowsky AI, Peters PC: Long-term patient survival after cystectomy for regional metastatic cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1991; 146: 36-39
88. Grossmann HB, Konnack JW: Is radical cystectomy indicated in patients with regional lymphatic metastases. *J Urol*, 1988; 31: 214-216
89. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, Skinner E, Nichols P, Hopwood B: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal involvement: long-term results. *J Urol*, 1993; 149, 758-765
90. Vieweg J, Whitmore WR Jr, Herr HW, et al: The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. *Cancer*, 1994; 73: 3020-3028
91. Wishnow KI, Johnson DE, Ro JY, et al: Incidence, extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastasis in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*, 1987; 137: 408, 1987.
92. Soloway MS, Lopez AE, Patel J, et al: Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and effect of chemotherapy. *Cancer*, 1994; 73: 1926.
93. Gschwend JE, Vieweg J, Fair WR: Early vs. delayed cystectomy for invasive bladder cancer - impact on disease specific survival? *J Urol*, 1997; 157, 1507A
94. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R: Radical cystectomy - often too late? *Eur Urol*, 1987; 13, 361-367
95. Herr HW: Timing of cystectomy for superficial bladder tumors. *Urol Oncol*, 2001: 5,

96. Hendry WF: Radical cystectomy, in Hendry WF (ed): *Recent advances in Urology and Andrology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987, pp.205-220
97. Donat SM, Genega EM, Herr H, and Reuter V: Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: clinical significance. *J Urol*, 165: 1117, 2001
98. Schellhammer PF, Whitmore WF Jr: Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. *J Urol*, 1976; 15: 56-60
99. Leuret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, Botto H: Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatic cystectomy. *Eur Urol*, 1998; 33: 170-174.
100. Palmer TE, McCullough DL: Urethral carcinoma, in Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds): *Adult and pediatric urology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1987, pp. 1315-1327
101. Schellhammer PF, Jordan JH: Surgery for urethral cancer, in Droller MJ: *Surgical management of urologic disease - An anatomic approach*. St. Louis, Mosby - Year Book, 1992, pp. 833-842
102. Poulsen AL, Horn T, Steven K: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol*, 1998;160: 2015-2020
103. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, significance for staging and prognosis. *BJU Int*, 2000; 85: 817-823
104. Lerner S: Lymphadenectomy for bladder cancer. *Atlas of the Urol Clin North Am*, 1995;3: 51-61
105. Edson Pontes J: Pelvic lymphadenectomy for bladder cancer, in Edson Pontes J (eds): *Surgery of the genitourinary pelvic tumors - An anatomic atlas*. New York, Wiley-Liss, 1993, pp. 28-29
106. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001; 19, 666-675
107. Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J et al: Complications of radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiology score. *Eur Urol*, 2001; 39, 79-84
108. Leibovitch I, Avigad I, Ben-Chaim J, Nativ O, Goldwasser B: Is it justified to avoid radical cystoprostatectomy in elderly patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder? *Cancer*, 1993; 71, 3098-3091
109. Chang SS, Alberts G, Cookson MS, Smith JA: Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol*, 2001: 166, 938-941
110. Rosario DJ, Becker M, Anderson JB: The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Int*, 2000: 85, 427-430

111. Mc Dougal, W.S. : Metabolic Complications of Urinary Intestinal Diversion. J. Urol 147: 1199, 1992.
112. Stampfer, D.S., McDougal, W.S., McGovern, F.J.: Metabolic and nutritional Complications. Urol Clin North Amer 24:715, 1997.
113. Filmer RB, Spencer JR., Malignancies in bladder augmentation and intestinal conduits. J Urol 143: 671, 1990.
114. McDougal WS,,: Mechanics and neurophysiology of intestinal segments as bowel substitutes. J Urol 138: 1438, 1987.
115. Rowland RG.: Complications of continent cutaneous reservoirs and neobladders - series using contemporary techniques. AUA Update series 14:201, 1994.
116. Kristianson A, Wallin L., Mansson W: Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or non refluxing anastomosis) or continent urinary diversion, 1: GFR and patency of uretero-intestinal anastomosis. Br J Urol 76: 539
117. Kristianson A, Bajc M, Wallin L, et al: Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or contine uriary diversion, 2 : renal scarring and location of bacteriuria. Br J Urol 76: 546, 1995.
118. Studer UE, Danuser H, Thalman GN, et al.: Antireflux nipples or afferent tubular segments in 70 patients with ileal low pressure bladder substitutes : the long term results of a prospective randomized trial. J Urol 156: 1913, 1996.
119. Mc Dougal WS, Koch MO: Accurate determination of renal function in patients with intestinal urinary diversion. J Urol 135: 1175, 1986
120. Bachor R, Hautman R. Options in urinary diversion: a review and critical assessment. Semin Urol 11: 2354, 1993.
121. Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI : Partial Cystectomy. Urol.Clin.North Am. 1992;19:701-711
122. Laufer M. : Transurethral resection and partial cystectomy for invasive bladder cancer. Semin. Urol. Oncol. 2000 Nov.;18(4):296-299
123. Dandekar NP,Tongaonkar AV et al. : Partial cystectomy for invasive bladder cancer. J.Surg.Oncol.60:24-29,1995
124. Given RE, Wajzman Z : Bladder sparing treatments for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Lesson 6. AUA Update Series.1997;16
125. Kaneti J : Partial cystectomy in the management of bladder carcinoma. Eur.Urol. 1986;12:249-252
126. Novick AC, Steward BH : Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder. J.Urol.1976;116:570-574
127. Shipley WU, Kaufman DS, Heney NM et al. :An update of combined modality therapy for patiens with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy. J.Urol.1999;162:445-451
128. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al. :Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study.

- J.Urol.1998;159:95-99
129. Herr HW : The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J.Urol. 1999;162:74-76
 130. Herr HW : Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer:10 year outcome. J.Clin.Oncol. 2001Jan 1;19(1):89-93
 131. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI et al. : Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation? J.Urol.1999;161:20-23
 132. Malkowitz SB, Skinner DG : Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma. Urology 2000;36:20-22
 133. Herr HW, Cookson MS, Soloway SM : Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. J.Urol.1996;156:1286-1287
 134. Gschwend CN, Vieweg J, Faiv WR : Contemporary results of radical cystectomy for primary bladder cancer. Lesson 13. AUA Update Series.1999;18
 135. Herr H. W., Shipley W. U., Bajorin D. F., Cancer of the bladder, in Cancer principles and practice of oncology, DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A., 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001
 136. Shipley W. U., Zietman A. L. Bladder cancer: the combination of chemotherapy and irradiation in the treatment of patients with muscle-invading tumors, refresher course n. 104, 42nd Annual Scientific Meeting, Boston, ASTRO 2000
 137. Fosså SD, Ous S, Knudsen OS et al. Patterns of primary care and survival in 336 consecutive unselected Norwegian patients with bladder cancer. Scand. J. Urol. Nephrol. 1992; 26:131-138.
 138. Fosså SD, Wahere H., Aass N., et al Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. Cancer 1993; 72: 3036-3043
 139. Shipley W U, Zietman A L, Bladder cancer, Refresher Course n.104 of the 42nd Annual Scientific Meeting of the ASTRO, October 2000
 140. Naslund I., Bo N., Bo L. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. Acta Oncol vol 33-4, pag 397-402, 1994
 141. Miller L.S., Bladder cancer: superiority of preoperative radiation in cystectomy in clinical stage T3. Cancer 39, 973-980, 1977
 142. Horwich A., Pendlebury S., Dearnaley D.P. Organ conservation in bladder cancer. Eur J Cancer 31, suppl 5, 208, 1995
 143. Sell A., Jakobsen A., Nerstrom B. Treatment of advanced bladder cancer category T2,T3, T4a. Scan J Urol Nephrol 138, suppl, 193-201, 1991
 144. Duncan W., Quilty P.M., The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. Radiother. Oncol. ,7, 299-310, 1986.
 145. Gospodarowicz M.K., Hawkins N.V., Rawlings G. A., Eta L., Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. J. Urol., 142, 1448-1454, 1989

146. Goodman G.B., Hislop T.G., Elwood J.M., Balfour J., Conservation of bladder function in patients with invasive bladder cancer treated by definitive irradiation and selective cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 7,569-573, 1981
147. Blandy J.P., England H.R., Evans S. J. W., et al., T3 bladder cancer- the case for salvage cystectomy. *Br J. Urol.*, 52,506-510,1980
148. Pollack A., Zagars G. K., Swanson D.A., Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30, 267-277, 1994
149. Jahnsen S., Pedersen J., Westman G., Bladder carcinoma-a 20 year review of radical irradiation therapy. *Radiother Oncol*, 22,111-117,1991
150. Sengelov L., Von der Maase H., Radiotherapy in bladder cancer, *Radiat Oncol*, 52, 1-14, 1999
151. Greven K. M., Solin L. I., Hanks G. E., Prognostic factors in patients with bladder cancer treated with definitive irradiation, *Cancer*, 65, 908-912, 1990
152. Quilty P. M., Duncan W., Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: an analysis of survival and control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12, 853-860, 1986
153. Moonen L. M., Voet H. v d, de Nijs R., Horenblas s., Hart A. A. M., Bartelink H., Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time and treatment interruption on local control *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42, 525-530, 1998
154. Scholten A. N., Leer J. W., Collins C. D., Wondergem J., Hermans J., Timothy A., Hypofractionated radiotherapy for invasive bladder cancer *Radat Oncol*, 43, 163-169, 1997
155. Naslund I., Nilsson B., Littbrand B., Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten year follow-up of a randomised clinical trial, *Acta Oncologica*, 33-4, 397-402, 1994
156. Stuschke M., Thames H. D., Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomised clinical trials, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37, 259-267, 1997
157. Davidson S.E., Symonds R.P., Snee M. P., et al, Assessment of factors influencing the outcome of radiotherapy for bladder cancer. *Br J. Urol.*, 66, 288-93, 1990
158. Scr R. K., Clinkard J., Jones W. G., et al. Changes in target volume during radiotherapy treatment of invasive bladder carcinoma *Clin Oncol*, 5, 30-6, 1993
159. Pollack A., Zagars G. K., Dinney C. P., et al., Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma, *Cancer*, 74-10, 2819-27
160. Huncharek M., Muscat J., Gescwind J. F., Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 18, 1931-4, 1998
161. Cozzarini C., Pellegrini D., Fallini M., et al, Reappraisal of the role of adjuvant radiotherapy in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder, *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys, 45, 221-abs 144, 1999
162. Abrahamsen Foss, Fossa J. S. D., Long-term morbidity after curative radiotherapy of carcinoma of the bladder. *Strahlenther. Onkol.* 166, 580-3, 1990
 163. Lynch W.J., Jenkins B. J., Fowler C. G., et al., The quality of life after radical radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol*, 70,519-21, 1992
 164. Duchesne G. M., Bolger J. J., Griffiths G. O., et al., A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of Medical Research Council Trial BA09. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 47, 379-88, 2000
 165. Fromenti S. C., Management of patients with pelvic recurrence following radical cystectomy. In: *Carcinoma of the urinary bladder, innovations in management* (eds Petrovich Z., Baert L., Brady L. W.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 249-58, 1998
 166. Prout GR, Griffin PP, Shipley WU et Al : Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer*, 1979; 43: 2532-2539
 167. Matos T, Cufer T, Cervek J et Al: Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 46(2): 403-409
 168. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L et Al: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*, 1990; 8(6): 1050-1055
 169. Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I et Al: Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-FU or fluorouracil and x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982; 8: 1923-1933
 170. Begg A. Cisplatin and radiation: interaction probabilities and other therapeutic possibilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19: 1183-1189.
 171. Flentje M, Eble M, Haner U: Additive effects of cisplatin and radiation in human tumor cells under toxic conditions. *Radioter Oncol*, 1991; 24: 60-63
 172. Ghersi D, Steward LA, Palmar MKB et Al: Does neoadjuvant cisplatin based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *Advanced bladder cancer overview collaboration*. *Br J Urol*, 1995; 75: 206-213
 173. International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*, 1999; 354: 533-540
 174. Richard B, Bastable JRG, Freedman L et Al: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin (Adriamycin) and 5-fluorouracil in T3, NX, M0 bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol*, 1985; 55: 386-391
 175. Coppin C, Gosporadowicz M, James K et Al: Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 2901-2907

176. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R et Al: Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 40: 121-127
177. Housset M, Maulard C, Chretien Y et Al: Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 2150-2157
178. Tester W, Porter A, Asbell S et Al: Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 25: 783-790
179. Shipley WU, Winter KA, Kaufmann DS et Al: Initial results of RTOG 8903: Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1998; 16(11):3576-83
180. Kachnic L, Kaufmann DS, Heney NM et Al: Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 1022-1029
181. Tester W, Caplan R, Heaney J et Al: Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of radiation therapy oncology group phase II trial 8802. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 119-126
182. Tirindelli Danesi D, Arcangeli G, Cruciani E et Al: Combined treatment of invasive bladder carcinoma with transurethral resection, induction chemotherapy, and radical radiotherapy plus concomitant protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil. *Cancer*, 1997; 80: 1464-1471
183. Giovinazzo G, Arcangeli G, Tirindelli Danesi D et Al: Organ preservation in muscle infiltrating bladder cancer by concomitant chemoradiation. *Proc ESTRO, Radiother Oncol*, 2000; 56 (suppl.1): 12 [Abs 42]
184. Housset M, Maulard C, Chretien Y et Al: Concomitant 5-fluorouracil- cisplatin and bifractionated split course radiation therapy for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997; 39 [abs. 1139]
185. Jenkins BJ, Blandy JP, Caufield MJ et Al: Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer. *Br J Urol*, 1988; 62: 343-346.
186. Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW et Al: Bladder cancer: long-term follow-up results of patients treated with radical radiation. *Clin Oncol*, 1991; 3: 155-161
187. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J et Al: Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 247-254
188. Pollack A, Zagars GN, Swanson DA: Muscle invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 267-277
189. Thrasher JB, Crawford ED: Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993; 149: 957-972

190. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP et Al: Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J med*, 1993; 329: 1377-1382
191. Martinez-Pinero JA, Martin MG, Arocenta F et Al: neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol*, 1995; 153: 964-973
192. Rintala E, Hannisdahl E, Fossa SD et Al: Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial 1. Scand J Urol Nephrol*, 1993; 27: 355-362
193. Crawford ED, Skinner DG: Salvage cystectomy after irradiation failure. *J Urol*, 1980; 123: 32-34
194. Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG et Al: Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. *Br J Urol*, 1988; 62: 343-346
195. Cole D, Durrant K, Robert J et Al : A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1992; 65: 792-798
196. Edsmyr F, Andersson L, Esposti PL et Al: Irradiation therapy with multiple small fractions per day in urinary bladder cancer. *Radiat Oncol*, 1985; 4: 197-203
197. Bajorin DF. Role of adjuvant chemotherapy in muscle-invasive transitional-cell carcinoma. *ASCO Educational Book 2000*; 382-387.
198. Logothetis C, Johnson D, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 6: 1590-1596, 1998.
199. Freiha F, Reese J, Torti F, et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate for muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155:495-500.
200. Studer U, Bacchi M, Biederman C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994; 152:81-84.
201. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and three adjuvant cycles of chemotherapy-Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992; 148:302-307.
202. Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145:459-464.
203. Roth BJ. Neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *ASCO Educational Book 2000*; 376-381.
204. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neoadjuvant cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 67:608-615.
205. Canobbio L, Curotto A, Boccardo F, et al. A randomised study between neoadjuvant chemo-radiotherapy before radical cystectomy and cystectomy alone in bladder cancer.

Proc AM Soc Clin Oncol 1995; 14:245 (Abstr 654)

206. Per-Uno M, Erkki R, Rolf W, et al. Neoadjuvant cisplatin -methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer: Nordic Cystectomy Trial 2. *Eur Urol* 1992; 35:60 (Abstr)
207. Cortesi E, et al. Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: A randomised prospective trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:237 (Abstr 623)
208. International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:533-540.
209. Natale RB, Grossman HB, Blumenstein N, et al. SWOG 8710 (INT-0080): Randomised phase III trial of neoadjuvant MVAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:3 (Abstr 3)
210. Garcia-Giralt E., Auvert J., Lachand A.T. Combined Chemotherapy in the management of metastatic bladder cancer. *Brit. J. Urol.*, 1981; 53: 318-319.
211. Sternberg C.N.: The treatment of advanced bladder cancer. *Ann Oncology* 1995; 6: 113-126.
212. Fetter et al. Carcinoma of the bladder: sites of metastasis. *J. Urol.*, 1959; 81: 746-48.
213. Yagoda A.: Future implications of phase 2 chemotherapy trials in ninety-five patient with misurable advanced bladder cancer. *Cancer research*, august 1977, 37: 2775-80.
214. Carter S.K. & Wasserman T.H.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer*, 1975; 36: 729-747.
215. Hall R.R., Blom H.J., Freeman J.E., Nawrocki A. & Wallace D.M.: Methotrexate treatment for advanced bladder cancer. *British Journal of Urology*, 1974; 46: 431-438.
216. Altman C.C., Mccague N.J., Ripepi A.C.: The use of methotrexate in advanced carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 1972; 108: 271-74.
217. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J.Urol*, 1985; 133: 403-407
218. Tannock I., Gospodarowicz M., Connollu J. et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: the Princess Margaret Hospital experience. *J.Urol.*, 1989; 142: 289-292.
219. Logothetis C.J., Samuels M.L., Selig D.E. et al. Commed IV and intra-arterial cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CISCA) in the management of select patients with invasive urothelial tumors. *Cancer treat rep.*, 1985; 69:33-38.
220. Troner M., Birch R., Omura G.A. et al. Phase III comparison of cisplatin alone versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in the treatment of bladder (urothelial) cancer: A Southeastern cancer study group trial. *J. Urol*, 1987 ; 137: 660-662 .
221. Connor J.P., Olsson C.A., Benson M.C. et al. Long-term follow-up in patients treated with methotrexate, vinblastine, docorubicin and cisplatin (M-VAC) for transitional

- cell carcinoma of the urinary bladder: Cause for concern. *Urology*, 1989; 34:353-356.
222. Sternberg C.N., Yagoda A., Sacher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer*, 1989; 64: 2448-2458.
 223. Bellmunt J., Ribas A., Eres N. Carboplatin-based versus cisplatin-based Chemotherapy in the treatment of surgically Incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* November 15, 1997, vol. 80/N10, 1966-1972.
 224. Sternberg C., De Mulder P., Schornagel J. et al. Randomized phase III trial in advanced urothelial tract tumors of high dose-intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC. *Proceed. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2000; 19 (Abstr. 1292): 329a.
 225. Lorusso V., Pollera C.F., Antimi M. et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum: Italian Co-operative Group on Bladder cancer. *Eur.J.Cancer*, 1998; 34: 1208-1212.
 226. Moore M.J., Winquist E.W., Murray N. et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J.Clin. Oncol*, 1999; 17(9): 2876-2881.
 227. Von Der Maase H., Andersen L., Crino L., Weissbach L. & Dogliotti L. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium. *Proceed. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1997; 16 (Abstract 1155): 324a.
 228. Von Der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus MVAC in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized multinational multicenter, phase III study. *J.Clin.Oncol, Sett.* 2000; 18 (17): 3068-3077.
 229. Bajorin D.F., Dodd P.M., Mccaffrey J.A. et al. M-VAC in transitional cell carcinoma (TCC): Prognostic factors and long-term survival in 203 patients (pts). *Proceed. Am. Soc. Clin. Oncol*, 1998; 17 (Abstr 1998):311a.
 230. Burch P.A., Richardson R.L., Cha S.S. et al. Combination paclitaxel and cisplatin is active in advanced urothelial carcinoma (UC). *Proceed. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1997; 16 (Abstract 1155): 329a.
 231. Vaughn D.J., Malkowicz S.B., Zoltick B. et al. Phase I trial paclitaxel/carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium. *Semin. Oncol.*, 1997; 24: S2- 47 / S2-50.
 232. Bajorin D.F., Mccaffrey J.A., Hilton S. et al. Treatment of patients with transitional-cell carcinoma of the urothelial tract with ifosfamide, paclitaxel and cisplatin: a phase II trial. *J.Clin.Oncol*, 1998; 16: 2722-2727.
 233. Vaughn D.J., Malkowicz S.B., Zoltick B. et al. Paclitaxel plus carboplatino in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J.Clin.Oncol.*, 1998; 16: 255-260.

234. Bellmunt J., Guillem V., Paz-Ares L. et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group, *J.Clin.Oncol*, 2000; 18:3247-3255.
235. Miller R, Freiha F, Reese JH et al.: Cisplatin Mthotrexate and vinblkastine plus surgical restaging for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 150: 65, 1993.
236. Logothetis CJ, Hossan E, Sella A et al: Fluorouracil and recpmbinant IFN alpha 2a in the treatment of metastatic chemotherapy refractory urothelial tumors. *J Natl Can Inst* 83: 285, 1991.
237. Phase II EORTC trial with 5-fluorouracil, cisplatin and IFN alpha as second line treatment of advanced transitional cell cancer of the urothelial tract. *Ann Oncol* 11:1391 2000
238. Dimopoulos M, Deliveliotis C, Moulopoulos LA, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function with single agnet docetaxel. *Urology* 52: 56, 1998.
239. Garcia del Muro X, Marcuello E, Climent MA, et al.: Phase II study of docetaxel and Cisplatin in advanced urothelial cancer: preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 1306, 1999.
240. Witte RS, Elson P, Bono B et al.: Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 15: 589, 1997.
241. Kreges S, Rembrink V, Borgermann CH, et al.: Docetaxel and Ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. *J Urol* 165, 67, 2001.
242. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, et al.: Gemcitabine and paclitaxel in combination for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract: a trial of the Minnie Pearl Reserch Network. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 1338, 1999.
243. Marini L, Sternberg CN, Sella A, et al.: A new regimen of gemcitabine and paclitaxel in previously treated patients with advanced transitional cell carcinoma . *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 1335, 1999.
244. Macdonagh R. Quality of life and its assessment in urology. *Br J Urol.* 1996 Oct; 78(4): 485-96.
245. Mansson A, Mansson W. When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. *World J Urol* 1999 Aug;17(4):211-8
246. Outcome Working Group of American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):671-9
247. Hunt SM. The problem of quality of life. *Qual Life Res.* 1997 Apr;6(3):205-12.
248. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *sychol Med.* 1988 Nov;18(4):1007-19
249. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA.* 1994 Aug 24-31;272(8):619-26.

250. van der Veen JH, van Andel G, Kurth KH. Quality-of-life assessment in bladder cancer. *World J Urol.* 1999 Aug;17(4):219-24.
251. Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology (Huntingt).* 1988 May;2(5):69-76, 64.
252. Cella DF, Cherin EA. Quality of life during and after cancer treatment. *Compr Ther.* 1988 May;14(5):69-75.
253. Welch-McCaffrey D. Cancer, anxiety, and quality of life. *Cancer Nurs.* 1985 Jun;8(3):151-8.
254. Shumaker SA, Anderson RT, Czajkowsky SM. Psychology tests and scales. In Spilker B ed. *Quality of Life Assessments in Clinical Trials.* New York, Raven Press, 1990: 95-113
255. Penson DE, Litwin MS Health-related quality of life in patients with urologic cancer. *AUA Update Series, vol XVI, lesson 5,* 1997
256. Hunt SM, McEwen J. The development of a subjective health indicator. *Sociol Health Illn.* 1980 Nov;2(3):231-46
257. Bergner M, Bobbitt RA, Kressel S, Pollard WE, Gilson BS, Morris JR. The sickness impact profile: conceptual formulation and methodology for the development of a health status measure. *Int J Health Serv.* 1976;6(3):393-415
258. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.
259. Kaplan RM, Anderson JP, Wu AW, Mathews WC, Kozin F, Orenstein D. The Quality of Well-being Scale. Applications in AIDS, cystic fibrosis, and arthritis. *Med Care.* 1989 Mar;27(3 Suppl):S27-43.
260. The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990 Dec;16(3):199-208.
261. Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol.* 1984 May;2(5):472-83.
262. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993 Mar;11(3):570-9.
263. Ganz PA, Schag CA, Lee JJ, Sim MS. The CARES: a generic measure of health-related quality of life for patients with cancer. *Qual Life Res.* 1992 Feb;1(1):19-29.
264. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
265. Biermann CW, Schmidt C, Kuchler T. Development of a life quality questionnaire in bladder cancer surgery. *Br J Urol.* 1995 Sep;76(3):412-3.
266. Moinpour CM, Feigl P, Metch B, Hayden KA, Meyskens FL Jr, Crowley J. Quality of

life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Apr 5;81(7):485-95.

267. Moinpour CM, Hayden KA, Thompson IM, Feigl P, Metch B. Quality of life assessment in Southwest Oncology Group trials. *Oncology (Huntingt)*. 1990 May;4(5):79-84, 89;
268. Ware JE, Kosisinski M, Keller SD. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston, The Health Institute, 1994
269. de Bruin AF, de Witte LP, Stevens F, Diederiks JP. Sickness Impact Profile: the state of the art of a generic functional status measure. *Soc Sci Med.* 1992 Oct;35(8):1003-14.
270. Bjerre BD, Johansen C, Steven K. Health-related quality of life after cystectomy: bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire survey. *Br J Urol.* 1995 Feb;75(2):200-5.
271. Filipas D, Egle UT, Budenbender C, Fisch M, Fichtner J, Hoffmann SO, Hohenfellner R. Quality of life and health in patients with urinary diversion: a comparison of incontinent versus continent urinary diversion. *Eur Urol.* 1997;32(1):23-9.
272. Gerharz EW, Weingartner K, Dopatka T, Kohl UN, Basler HD, Riedmiller HN. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: results of a retrospective interdisciplinary study. *J Urol.* 1997 Sep;158(3 Pt 1):778-85.
273. Okada Y, Oishi K, Shichiri Y, Kakehi Y, Hamaguchi A, Tomoyoshi T, Yoshida O. Quality of life survey of urinary diversion patients: comparison of continent urinary diversion versus ileal conduit. *Int J Urol.* 1997 Jan;4(1):26-31.
274. Mansson A, Christensson P, Johnson G, Colleen S. Can preoperative psychological defensive strategies, mood and type of lower urinary tract reconstruction predict psychosocial adjustment after cystectomy in patients with bladder cancer? *Br J Urol.* 1998 Sep;82(3):348-56.
275. Sullivan LD, Chow VD, Ko DS, Wright JE, McLoughlin MG. An evaluation of quality of life in patients with continent urinary diversions after cystectomy. *Br J Urol.* 1998 May;81(5):699-704.
276. Weijerman PC, Schurmans JR, Hop WC, Schroder FH, Bosch JL. Morbidity and quality of life in patients with orthotopic and heterotopic continent urinary diversion. *Urology.* 1998 Jan;51(1):51-6.
277. Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Matsukawa M, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T. Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol.* 1999 Aug;6(8):393-9.
278. Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Lieskovsky G, Skinner DG. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch. *J Urol.* 1999 Jul;162(1):77-81.
279. Fujisawa M, Isotani S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Health-related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36

- survey. *Urology*. 2000 Jun;55(6):862-5. Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, Egle UT.
280. Fujisawa M, Isotani S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S, Kamidono S.: Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. *Qual Life Res*. 2000 Feb;9(1):1-12.
 281. McGuire MS, Grimaldi G, Grotas J, Russo P. The type of urinary diversion after radical cystectomy significantly impacts on the patient's quality of life. *Ann Surg Oncol*. 2000 Jan-Feb;7(1):4-8.
 282. Mansson A, Caruso A, Capovilla E, Colleen S, Bassi P, Pagano F, Mansson W. Quality of life after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution: a comparison between Italian and Swedish men. *BJU Int*. 2000 Jan;85(1):26-31
 283. Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Holtl L, Stenzl A. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. *Semin Urol Oncol*. 2001 Feb;19(1):18-23.
 284. Henningsohn L, Wijkström H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful Symptoms after Radical Cystectomy with Urinary Diversion for Urinary Bladder Cancer: A Swedish Population-Based Study. *Eur Urol* 2001 Aug; 40(2):151-162.
 285. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Luciani L. Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma. A survey by a self-administered questionnaire. *Cancer*. 1996 Sep 1;78(5):1089-97.
 286. Lynch WJ, Jenkins BJ, Fowler CG, Hope-Stone HF, Blandy JP. The quality of life after radical radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol*. 1992 Nov;70(5):519-21.
 287. Sugarbaker PH, Barofsky I, Rosenberg SA, Gianola FJ. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. *Surgery*. 1982 Jan;91(1):17-23.
 288. Mansson A, Colleen S, Hermeren G, Johnson G. Which patients will benefit from psychosocial intervention after cystectomy for bladder cancer? *Br J Urol*. 1997 Jul;80(1):50-7.
 289. Mansson A, Johnson G, Mansson W. Quality of life after cystectomy. Comparison between patients with conduit and those with continent caecal reservoir urinary diversion. *Br J Urol*. 1988 Sep;62(3):240-5.
 290. Fossa SD, Reitan JB, Ous S, Kaalhus O. Life with an ileal conduit in cystectomized bladder cancer patients: expectations and experience. *Scand J Urol Nephrol*. 1987;21(2):97-101.
 291. Mommsen S, Jakobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation—the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1989;125:115-20.
 292. Mansson A, Johnson G, Mansson W. Psychosocial adjustment to cystectomy for bladder carcinoma and effects on interpersonal relationships. *Scand J Caring Sci*. 1991;5(3):129-34
 293. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, Downer SM. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ*. 1990 2; 300 (6737): 1458-60

7. APPENDICI

7.1. Sistemi di Stadiazione

	TNM 1997	TNM1987	Jewett, Strong Marshall, 1946
- non tumore nel campione	T0	T0	0
- Carcinoma in situ	Tis	Tis	0
- Tumore papillare non invasivo	Ta	Ta	0
- Tumore che invade			
- il connettivo sottoepiteliale	T1	T1	A
- il muscolo metà interna	T2a	T2	B1
- il muscolo metà esterna	T2b	T3a	B2
- il tessuto perivescicale			
- microscopicamente	T3a	T3b	C
- macroscopicamente	T3b	T3b	C
- strutture pelviche			
- prostata, vagina, utero	T4a	T4a	D1
- parete addominale o pelvica	T4b	T4b	D1
- Metastasi a linfonodi regionali			
- in singolo linfonodo <2cm	N1	N1	D2
- in singolo linfonodo 2-5 cm	N2	N2	D2
- linfonodi > 5 cm	N3	N3	D2
- Metastasi a linfonodi iuxtaregionali	M1	M1	D3
- Metastasi a distanza	M1	M1	D3

7.2. Elenco questionari inviati e elenco invitati Consensus Conference

ELENCO QUESTIONARI PERVENUTI

1. Abbolito Antonino
2. Aloï Giuseppe
3. Anonimo 1
4. Anonimo 2
5. Anonimo 3
6. Anonimo 4
7. Anonimo 5
8. Anonimo 6
9. Anonimo 7
10. Anonimo 8
11. Anonimo 9
12. Anonimo 10
13. Anonimo 11
14. Anonimo 12
15. Anonimo 13
16. Anonimo 14
17. Anonimo 15
18. Anonimo 16
19. Anonimo 17
20. Anonimo 18
21. Anonimo 19
22. Begani Andrea
23. Belmonte Pietro
24. Biagini Mauro
25. Bianchi Achille
26. Borroni Giorgio
27. Bozzo Walter
28. Bracarda Sergio
29. Brancato Tommaso
30. Canepa Giorgio
31. Caponera Mauro
32. Carozzini Antonio
33. Caruso Giacomo
34. Casadei Romano
35. Casarico Antonio
36. Casu Marilena
37. Cebrelli Tiziano
38. Comeri Giancarlo
39. Cosci Marcello
40. Cosentino Vincenzo
41. Cozzarimi Cesare (Oncologo)
42. Crisanti Riccardo
43. Dal Fior Sandro (Radioterapista)
44. De Carli Piero
45. D'Elia Angelo
46. Del Boca Carlo
47. Dell'Adami Andrea
48. Fedelini Maurizio
49. Fedelini Paolo
50. Ferro Gianfranco
51. Francesca Francesco
52. Franch Paola
53. Frigola Mauro
54. Gabriele Pietro (Radioterapista)
55. Galizia Giorgio
56. Garzilli Crescenzo
57. Giannarini Gianluca
58. Gigante Luigi
59. Greco Umberto
60. Guazzieri Stefano
61. Invernizzi Sergio
62. Lalanne Michel Gerald
63. Larcher Piero
64. La Rosa Pasquale
65. Lattarulo Donato
66. Leidi Gianni Lorenzo
67. Lentini Massimo
68. Lissoni Giuseppe
69. Longoni Emanuele
70. Luigi Claudio
71. Manganini Vittorio
72. Martini Ettore
73. Meccariello Clemente
74. Meneghini Agostino
75. Meneguolo Massimo
76. Mensi Mario
77. Montanari Francesco
78. Muraro Giovanni Battista
79. Orestano Fausto
80. Orsatti Marco (Radioterapista)
81. Passalacqua Rodolfo
82. Pennisi Michele
83. Pezzetta Valdi
84. Pezzica Corrado
85. Ponti Franco
86. Raguso Giuseppe (+ 3)
87. Raguso Salvatore
88. Rippa Augusto
89. Romano Gennaro
90. Romano Gianfranco
91. Salvatore Cosimo
92. Salvia Giuseppe
93. Sanseverino Roberto
94. Sebastio Nicola
95. Severini Giuseppe
96. Silvano Giovanni (Radioterapista)
97. Simone Maurizio
98. Tallarigo Carlo
99. Tamai Aldo
100. Tripodi Vincenzo
101. Tucci Giacomo
102. Valenti Primo
103. Valtorta Adelio
104. Vannini Luciano
105. Vasio Ezio (Radioterapista)
106. Villa Sergio (Radioterapista)

Partecipanti CONSENSUS CONFERENCE - Genova, 19/01/2002

1. Abbolito Antonino
2. Acanfora Ferdinando
3. Aragona Carlo
4. Arcangeli Giorgio (Commissione Linee - Guida)
5. Arcudi Consolato
6. Avolio Antonio
7. Barbieri Giancarlo
8. Bardari Franco (Commissione Linee - Guida)
9. Belmonte Pietro
10. Bergamaschi Franco
11. Bonamini Alberto
12. Bossi Alberto (Commissione Linee - Guida)
13. Bovo Giorgio
14. Bozzo Walter
15. Cagna Emanuela
16. Calvi Paolo
17. Campo Biagio
18. Canepa Giorgio
19. Casu Marilena
20. Ceccarelli Patrizio
21. Cecchi Massimo
22. Cicalese Virgilio
23. Cionini Luca
24. Claudio Luigi
25. Comi Leopoldo
26. Conti Giarlo (Commissione Linee - Guida)
27. Cortesi Enrico (Commissione Linee - Guida)
28. Cossaro Enrico
29. Cozzarini Cesare
30. Di Giovacchino Giuseppe
31. Di Nicola Giuliano
32. Esposito Carmine
33. Faggiuolo Roberto
34. Fellin Giovanni
35. Ferrando Ugo
36. Fiaccavento Gaspare
37. Fini Massimo
38. Fontanella Umberto
39. Francesca Francesco
40. Frigola Mauro
41. Furgoni Paolo
42. Gabbannini Marzio
43. Gallucci Michele
44. Garzilli Crescenzo
45. Gioacchini Nicoletta
46. Giudici Stefania
47. Grecchi Gianluigi
48. Guazzieri Stefano
49. Krengli Marco
50. Labianca Roberto (Commissione Linee - Guida)
51. Lalanne Michel
52. Larcher Piero
53. Loreto Andrea
54. Loreto Nicola
55. Lunghi Francesco
56. Luzzi Luzio
57. Maffezzini Massimo (Commissione Linee - Guida)
58. Malinverni Giuseppe
59. Malorgio Francesco
60. Mandressi Alberto
61. Martinengo Carlo
62. Messina Caterina (Commissione Linee - Guida)
63. Migliari Roberto
64. Muto Giovanni
65. Muto Paolo
66. Nespoli Roberta
67. Nicolosi Dario
68. Nigrisoli Evandro
69. Orsatti Marco
70. Ortega Cinzia
71. Pacifici Sonia
72. Pagani Giovanni
73. Pappagallo Gianluigi (Commissione Linee - Guida)
74. Pierini Paolo
75. Pizzocaro Marco
76. Puppo Paolo
77. Repetti Fabrizio
78. Salsi Paolo
79. Sambroia Paolo
80. Schenone Maurizio
81. Severini Giuseppe
82. Silvano Giovanni
83. Simone Maurizio
84. Spatafora Sebastiano (Commissione Linee - Guida)
85. Stubinski Robert
86. Taccogna Silvia
87. Tasca Andrea
88. Tucci Concezio
89. Turriziani Maurizio
90. Valdagni Riccardo
91. Valenti Danila
92. Valenti Primo
93. Viggiani Fabrizio
94. Vitale Vito
95. Volpe Alessandro
96. Zappalà Leonardo
97. Zattoni Filiberto (Commissione Linee - Guida)
98. Zorat Pierluigi
99. Zucconelli Renzo

7.3. Consensus Conference

Angassini Arti Grafiche
Genova
Settembre 2002