



AURO.IT

ASSOCIAZIONE UROLOGI ITALIANI
Via Rossello 24 17027 Pietra Ligure (SV)
www.auro.it

AURO.IT

Linee Guida su: **NEOPLASIE della VESCICA e delle ALTE VIE URINARIE**

AURO.IT

Associazione Urologi Italiani
Association of Italian Urologists

11^a AUROLINE

Linee Guida su:

**NEOPLASIE della VESCICA
e delle ALTE VIE URINARIE**

*Guidelines on Bladder
and Upper Urinary Tract Cancer*

2009

AURO.it
Associazione Urologi Italiani
Association of Italian Urologists

11^a AUROLINE

Linee Guida su:

NEOPLASIE della VESCICA
e delle ALTE VIE URINARIE

Guidelines on
Bladder
and Upper Urinary Tract Cancer

2009

Progetto Editoriale: Alberto Mandressi
Copertina: Franco Puppo

a cura di:

Franco Bardari	Urologo	
Maurizio Colecchia	Patologo	
Renzo Colombo	Urologo	
GIARIO CONTI	UROLOGO	VICE COORDINATORE
Renzo Corvò	Radioterapista	
Fulvio Di Tonno	Urologo	
Leonardo D'Urso	Urologo	
Paolo Fedelini	Urologo	
FRANCESCO FRANCESCA	UROLOGO	VICE COORDINATORE
Roberta Gunelli	Urologo	
Angelo Naselli	Urologo	
Nicola Nicolai	Urologo	
Ciro Niro	Medico di Medicina Generale	
Marco Orsatti	Radioterapista	
Cinzia Ortega	Oncologo	
Giovanni Pappagallo	Epidemiologo	
Carlo Patriarca	Patologo	
Massimo Petracchini	Radiologo	
Giorgio Pomara	Urologo	
PAOLO PUPPO	UROLOGO	COORDINATORE
Enzo Ruggeri	Oncologo	
Renato Talamini	Epidemiologo	
Anna Tiberio	Urologo	
Claudio Vignali	Radiologo	

Presentazione

La soddisfazione di presentare l'undicesima Linea Guida AURO.IT sul tumore della vescica e delle alte vie escrettrici è almeno pari alla soddisfazione di aver presieduto la nostra Associazione in un triennio particolarmente produttivo, in cui sono state date alla stampa tre linee guida, una all'anno, "milestones" per l'urologia italiana.

La rigorosa metodologia interamente basata sulla evidenza scientifica (evidence based clinical guideline) nulla toglie alla semplice e gradevole lettura e soprattutto alla facilità di consultazione di questa importante Linea Guida.

Gli autorevoli estensori provenienti da specialità tra loro diverse hanno saputo esprimere l'argomento in maniera organica ed unitaria evitando sapientemente le vecchie barriere che separavano i tumori "superficiali" e "infiltranti" della vescica. In chiave moderna il testo è un importante contributo allo studio multidisciplinare di questa grave malattia e la sua consultazione è un'ulteriore strumento a disposizione di urologi, patologi, oncologi, radiologi, radioterapisti e medici di medicina generale.

La forza delle raccomandazioni sono evidenziate sia a tergo di ogni capitolo che assemblate nella parte iniziale soddisfacendo anche i lettori che hanno necessità di una consultazione rapida.

E' da sottolineare che questa Linea Guida ha raggiunto anche l'obiettivo di rendere omogeneo il follow up biologico e funzionale dei pazienti affetti da neoplasia vescicale rendendo così un pregevole servizio al Sistema Sanitario Nazionale.

Ringrazio infine GE Healthcare S.r.l. per il sostegno alla pubblicazione e l'acqua Fuuggi per il contributo alla realizzazione della conferenza di consenso, ma soprattutto ringrazio gli estensori del testo ed il suo coordinatore Paolo Puppo per l'enorme lavoro svolto che ha consentito questo pregevole risultato,

Buona lettura a tutti

Il Presidente
Giovanni Muto

Indice

1. Introduzione	3
2a. Raccomandazioni e algoritmi	5
<i>2b. Recommendations and algorythms</i>	<i>23</i>
3. Metodologia	41
<i>3.8. Summary of methodology</i>	<i>51</i>
4. Epidemiologia e fattori di rischio delle neoplasie uroteliali	53
4.1. Incidenza e mortalità	55
4.2. Fattori di rischio del carcinoma della vescica	56
4.3. Rischio di secondo tumore della vescica radio/chemio indotto	73
5. Neoplasie della vescica	85
5.1. Diagnosi	87
5.1.1. Diagnosi clinica	87
5.1.2. Imaging	89
5.1.3. Cistoscopia	96
5.1.4. Markers diagnostici	105
5.2. Primo trattamento endoscopico	111
5.2.1. Valutazione cistoscopica preoperatoria	111
5.2.2. Resezione trans uretrale	111
5.2.3. Mapping vescicale	112
5.2.4. Complicanze	113
5.2.5. Chemioprolissi perioperatoria	113
5.3. Caratterizzazione anatomo – patologica e markers prognostici	117
5.3.1. Standardizzazione del referto istologico	117
5.3.2. Classificazione	119
5.3.3. Grading	122
5.3.4. Staging	124
5.3.5. Markers prognostici	130

5.4. Neoplasie vescicali uroteliali non muscolo invasive : implicazioni cliniche della nuova classificazione anatomo patologica	139
5.4.1. Neoplasia vescicale a Basso e Alto Grado	139
5.4.2. Validità della nuova classificazione	140
5.4.3. Impatto clinico della nuova classificazione WHO/ISUP 1998	141
5.4.4. Obiettivi clinici primari e secondari	142
5.4.5. Nuove classi di rischio	143
5.5. Neoplasie a basso grado	146
5.5.1. Basso rischio di recidiva	146
5.5.2. Alto rischio di recidiva	150
5.5.3. Follow up	159
5.6. Neoplasie ad alto grado	168
5.6.1. Stadiazione e follow up per immagine	168
5.6.2. Neoplasia non muscolo invasiva	180
5.6.3. Neoplasia muscolo invasiva	198
5.6.3.1. Cistectomia	198
5.6.3.2. Derivazione urinarie	215
5.6.3.3. Radioterapia e terapia trimodale	230
5.6.3.4. Chemioterapia	241
5.7. Neoplasia metastatica	249
5.7.1. Chemioterapia	249
5.7.2. Terapia chirurgica	254
5.8. Neoplasie rare della vescica	257
6. Neoplasie delle alte vie escretrici	271
6.1. Diagnosi	273
6.1.1. Clinica	273
6.1.2. Imaging	276
6.1.3. Endoscopia	281
6.1.4. Markers	284
6.2. Caratterizzazione anatomo –patologica	287
6.3. Trattamento e follow up	289
6.3.1. Terapia chirurgica ed endoscopica	289
6.3.2. Radioterapia	294
6.3.3. Chemioterapia	296
6.3.4. Follow up	296
7. Appendici	301
7.1. Commissione della Linea Guida	303
7.2. Protocollo delle Review, Quesiti scientifici, Diagramma di selezione dei lavori scientifici.	306
7.3. Consensus Conference	319

GUIDA ALLA LETTURA DEL TESTO

In queste linee guida sono presenti capitoli e paragrafi in lingua inglese: **i titoli di questi sono contraddistinti dal carattere blu**. I riferimenti a detti capitoli o paragrafi *sono in corsivo di colore blu*.

In this guideline some basic chapters and paragraphs are translated in English, whose titles and headers are printed in blue. Words or sentences referring to those chapters are also printed in blue italics.

FORMATO DEI RICHIAMI NEL TESTO

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

In parentesi quadra [] sono citate con un numero le voci bibliografiche. La numerazione rimanda al capoverso “Bibliografia” di ciascun capitolo o di ciascuna sezione di capitolo. Accanto alla citazione bibliografica è segnalato il GRADO DI EVIDENZA in inglese. Es: (H) = high = alto. *(VEDI 3.4. per la classificazione completa e le spiegazioni).*

In parentesi graffa { } sono richiamate le *TABELLE*, *TAVOLE* e *FIGURE* 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: {Tabella 2.-2} {Fig. 2.3:-2}

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



1. Introduzione

Nel 2001 e nel 2002 la nostra associazione aveva già approntato le linee guida sulle neoplasie della vescica, più precisamente nel 2001 per i tumori superficiali, nel 2002 per i tumori mioinvasivi. Questa suddivisione rifletteva quanto da sempre era stato patrimonio culturale della comunità urologica, ossia in parole povere che i tumori superficiali di per sé erano diversi da quelli che infiltravano il muscolo. Tutti gli urologi sapevano, tuttavia, che alcuni tumori superficiali avevano una aggressività biologica molto elevata da vere neoplasie maligne, ma tale era l'assuefazione che essi venivano trattati (scientificamente) assieme agli innocui G1. Ciò era anche favorito dal grande numero di neoplasie classificate G2, che faceva pensare istintivamente ad un graduale 'passaggio', anche nel tempo, dalla forma non aggressiva a quella aggressiva. Si finiva quindi per definire 'carcinoma vescicale' delle neoplasie a potenziale evolutivo vicinissimo allo zero, con tutte le implicazioni psicologiche per il paziente, che sapeva di avere un cancro, e per il medico, che in fondo doveva pur dimostrare di far qualcosa perché questo 'cancro' non tornasse. E al contrario si definiva 'superficiale' (un termine che evoca di per sé benignità) una neoplasia T1G3 di 3 cm, inducendo il paziente ed il medico, seppur in modo subliminale, ad un atteggiamento meno aggressivo.

Già nel 1998 la International Society of Urologic Pathology (ISUP) aveva recepito queste difficoltà 'cliniche' indotte dalla vecchia classificazione WHO introdotta nel lontano 1973, ma solo nel 2004 la WHO riconobbe la validità della nuova classificazione proposta dall'ISUP adottandola. Come sempre le resistenze al nuovo sono state e sono tante ancora oggi, ma la nuova classificazione introduce un elemento 'rivoluzionario', ossia la sostanziale diversità tra la malattia a basso grado e quella ad alto grado. Non c'è più quella gradualità suggerita dal G1-2-3, ma un taglio netto tra le neoplasie a basso grado, con ridottissima probabilità di progressione (tanto da poter rientrare nell'errore diagnostico), e quella ad alto grado, che pur nelle sue versioni più iniziali (o superficiali per dirla all'antica) ha una mortalità cancro specifica di molto superiore a quella di una neoplasia prostatica T2 Gleason 6 (per citarne una urologica). E' ovviamente possibile che nella categoria ad alto grado esistano forme che possono guarire con la sola TUR (e che quindi sono a rischio di overtreatment), ma questo può succedere in ogni neoplasia maligna; e non è forse meglio qualche caso sovra-trattato che qualche vita sbadatamente persa?

Considerare ab initio (ossia dal referto istologico) il basso e l'alto grado due malattie diverse rendeva di fatto impossibile la revisione delle nostre vecchie linee guida, imponendone la completa ristesura. Abbiamo quindi deciso di impostare la nostra revisione, e quindi trattazione, secondo un filo logico che conduce il paziente dal primo sintomo al trattamento ed al follow-up. Le prime tappe sono ovviamente comuni per tutti, poi il primo referto costituisce lo spartiacque che determina il prosieguo della terapia.

Abbiamo ovviamente incontrato notevoli difficoltà nell'interpretazione della letteratura, prevalentemente redatta secondo la vecchia classificazione, ma alla fine credo che la nostra metodologia abbia avviato a molti problemi e che possiamo offrire agli urologi una serie di evidenze importanti, dalle quali scaturiscono raccomandazioni che possono cambiare il management delle neoplasie della vescica. Quando la letteratura non ci ha dato evidenze, abbiamo cercato l'aiuto di una ampia e multidisciplinare Consensus Conference ed alla fine ci siamo presi anche qualche responsabilità come gruppo di esperti.

In ultimo, abbiamo trattato anche le neoplasie della via escretrice, per molti versi molto simili, per le quali non esisteva tuttora, almeno in Italia, una linea guida accettabile.

The slide features two large, solid magenta triangles. One triangle is in the top-left corner, pointing towards the center. The other is in the bottom-right corner, also pointing towards the center. They meet at the center of the slide, creating a white rectangular area in the middle where the text is located.

2a. Raccomandazioni e algoritmi

Le raccomandazioni sono la sintesi delle linee guida.

Le evidenze della letteratura, analizzate ed interpretate secondo i criteri metodologici (*VEDI cap 3. Metodologia*) vengono riassunte rispettivamente in **RACCOMANDAZIONI** O **SUGGERIMENTI** a seconda del loro livello.

Se non ci sono evidenze, deboli o forti, positive o negative che siano, la Consensus Conference esprime **OPINIONI COMPORTAMENTALI** che vengono descritte a lato delle raccomandazioni.

Quindi: ► Le raccomandazioni sono evinte dall'analisi critica delle evidenze e sono graficamente rappresentate come segue:

RACCOMANDAZIONI

Descrizione delle evidenze che supportano le raccomandazioni



**I criteri delle evidenze sono descritti nel
► *cap. 3. Metodologia a pag. 43***

EPIDEMIOLOGIA

Fumo

Si raccomanda di non fumare, di non provare a farlo e di smettere il prima possibile se si fuma

C'è una convincente evidenza che il fumo di sigaretta aumenti il rischio di cancro della vescica. E' stato stimato che il fumo di sigaretta sia responsabile di circa 1/3 dei tumori della vescica negli uomini e di circa 1/4 nelle donne.

Bevande

Non sono possibili raccomandazioni

Non c'è evidenza di associazione tra consumi di bevande alcoliche e rischio di tumore della vescica. Non c'è evidenza di associazione tra consumo di caffè e rischio di cancro della vescica, anche se una associazione modesta resta aperta a discussione, pur in assenza di una relazione dose-rischio. Non c'è evidenza di associazione tra consumo di tè e rischio di cancro della vescica.

Consumo di frutta, verdura, vitamine (A, C, E e folati) e selenio

Si suggerisce di consumare almeno 3-4 porzioni di verdura al giorno.

C'è una convincente evidenza di una riduzione del rischio di tumore della vescica per consumi elevati di verdura.
C'è una debole evidenza che alti livelli di selenio nel plasma riducano il rischio di tumore della vescica.
C'è una debole evidenza di una riduzione del rischio di tumore della vescica per consumi elevati di frutta.
Non c'è evidenza di una riduzione del rischio di tumore della vescica per le vitamine (vit A, vit C, carotenoidi), anche se ci potrebbe essere una plausibilità biologica (e.g., azione antiossidante, inibizione della cancerogenesi).

Consumo di analgesici

Si raccomanda di non usare la fenacetina

C'è una forte evidenza di aumento del rischio di tumore della vescica per trattamenti prolungati con analgesici contenenti fenacetina.

Occupazione

Si raccomanda di non utilizzare amine aromatiche, idrocarburi policiclici aromatici, 4-aminobifenile, tetracloroetilene e benzopirene al di fuori di sistemi che garantiscano una adeguata protezione.

C'è una buona evidenza che in Europa circa il 5-10% dei tumori della vescica possano essere attribuiti all'esposizione occupazionale.

C'è una forte evidenza di aumento del rischio di tumore della vescica per particolari esposizioni quali: amine aromatiche, idrocarburi policiclici aromatici, 4-aminobifenile, tetracloroetilene e benzopirene.

Rischio di secondo tumore della vescica in pazienti trattati con radioterapia e/o chemioterapia per un precedente tumore

Non ci sono evidenze sufficienti a consigliare uno screening sistematico per il tumore della vescica nei pazienti che hanno ricevuto chemio o radioterapia per altri tumori: si suggerisce comunque un monitoraggio.

C'è un modesto aumento di rischio di secondi tumori della vescica in uomini irradiati per tumore della prostata dopo 10-15 anni di follow-up.

C'è evidenza di rischio di secondi tumori della vescica nelle donne che hanno fatto radioterapia per tumore della cervice dopo 15-20 anni di follow-up.

C'è evidenza di rischio di secondi tumori della vescica in pazienti che hanno fatto chemioterapia per NHL, HD e LNL dopo 10 anni di follow-up.

C'è una forte evidenza di rischio di secondi tumori della vescica in pazienti che hanno fatto chemioterapia per tumore del testicolo dopo 10-15 anni di follow-up.

NEOPLASIE DELLA VESCICA

Diagnosi

Diagnosi clinica

Si raccomanda un approfondimento diagnostico in caso di ematuria macroscopica. Si suggerisce un approfondimento diagnostico in caso di microematuria asintomatica nei soggetti appartenenti a categorie a rischio

L'ematuria macroscopica è il sintomo più frequente del tumore uroteliale

La prevalenza di patologie maligne, nella popolazione totale considerata dallo studio, nei soggetti con microematuria, è del 4.8% ed aumenta progressivamente con l'età del soggetto, indipendentemente dal sesso

Imaging

Si suggerisce l'ecotomografia come esame di primo livello in caso di sospetto tumore vescicale

Sebbene non vi sia evidenza per raccomandare un esame diagnostico di primo livello in caso di ematuria macroscopica, in sede di consensus conference, l'opinione prevalente (91%) è stata a favore dell'ecografia. La sensibilità e la specificità possono raggiungere il 95% senza esporre il paziente a rischi ionizzanti

Qualora sia necessario un esame per immagine di secondo livello si suggerisce la UroTC

L'UroCT rappresenta l'esame di imaging dotato di maggiore sensibilità e specificità. Il limite risiede nella scarsa capacità di diagnosticare le lesioni piatte non muscoloinvasive.

L'Urografia è stata pressoché completamente soppiantata dalla UroCT

Cistoscopia

In caso di ecografia positiva, si suggerisce di non eseguire la cistoscopia ambulatoriale prima della resezione endoscopica trans uretrale.

In caso di ecografia negativa si raccomanda la cistoscopia ambulatoriale con strumento flessibile. Non si raccomanda l'uso dell'anestetico locale e della profilassi antibiotica in ogni caso

In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, l'opinione prevalente (94%) della Consensus Conference è stata che la cistoscopia ambulatoriale preoperatoria in caso di ecografia positiva possa essere omessa

Attualmente il cistoscopio flessibile dovrebbe sostituire quello rigido in quanto, a parità di sensibilità, determina meno disagio al paziente.

Con il cistoscopio flessibile può essere omessa l'anestesia transuretrale: è sufficiente l'uso di un lubrificante.

La profilassi antibiotica può essere omessa in assenza di piuria e se vengono rispettate le usuali norme di asepsi.

Markers diagnostici

In caso di ecografia negativa si suggerisce l'utilizzo della citologia urinaria

I marcatori bio molecolari non sono raccomandati nella diagnosi della neoplasia vescicale

In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, l'opinione prevalente (97%) della Consensus Conference è stata a favore dell'uso della citologia urinaria nei casi con sospetta neoplasia uroteliale ed ecografia negativa.

Il 45% lo suggerisce anche in caso di ecografia positiva (in quanto può indirizzare il clinico ad aggiungere un mappaggio vescicale se la lesione neoplastica al momento della endoscopia appare di basso grado)

I biomarcatori attuali non hanno una sensibilità e specificità superiore alla citologia urinaria.

Primo trattamento endoscopico

Si raccomanda la resezione trans uretrale frazionata.

Si suggerisce di eseguire un mapping su mucosa sana in presenza di neoplasia multifocale e/o citologia urinaria positiva.

La tecnica di resezione con raccolta separata della porzione esofitica e della base d'impianto assicura la corretta valutazione dell'istotipo, del T e del G del tumore.

In assenza di evidenza scientifica a riguardo, l'opinione prevalente (82%) della Consensus Conference è stata a favore di un mapping vescicale contestuale alla prima resezione in caso di neoplasia multifocale e/o citologia urinaria positiva

In caso di mapping eseguito per sola citologia positiva si suggerisce l'utilizzo di metodiche complementari (PDD)

La cistoscopia con agenti induttori di fluorescenza è superiore alla cistoscopia con luce standard per la diagnosi di lesioni piatte e Cis

Caratterizzazione anatomopatologica

**Si raccomanda l'utilizzo del protocollo ADASP
Si suggerisce l'uso della sola classificazione WHO 2004**

Il protocollo ADASP (Collegio dei patologi Americani prevede l'indicazione della presenza di tessuto muscolare riferibile a tonaca muscolare propria sia nelle TURBT che nelle biopsie; nelle cistectomie l'indicazione dei linfonodi asportati

In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, l'opinione prevalente (71%) della Consensus Conference è a favore dell'uso della sola classificazione WHO 2004

Markers prognostici

Non si raccomanda l'uso di marcatori biologici con intento prognostico nella pratica clinica

Dall'analisi degli studi pubblicati dal 2004 ad oggi non è stato possibile ottenere nuovi markers prognostici con livelli di evidenza sufficienti a renderli utilizzabili nella pratica clinica.

Neoplasie a basso grado

a Basso Rischio di Recidiva

Non si suggerisce l'uso della instillazione perioperatoria

Dalla valutazione critica globale del rapporto costo/beneficio (riduzione rischio recidiva del 12% solo nei pazienti con neoplasia a basso grado e basso rischio di recidiva), è emersa come opinione prevalente della Consensus Conference (90%) che l'instillazione perioperatoria non sia consigliabile.

ad Alto Rischio di Recidiva

Si suggerisce di utilizzare TUR, elettrocoagulazione, fotocoagulazione laser e sorveglianza attiva per la terapia delle recidive caso per caso.

Si suggerisce l'utilizzo della chemioprolissi con ciclo di induzione con farmaco antitumorale

In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, è opinione prevalente (80%) della Consensus Conference che la TUR non debba essere l'approccio esclusivo alle recidive ma anche l'elettrocoagulazione e la fotocoagulazione laser ambulatoriale e la sorveglianza possono essere utilizzate.

Esistono evidenze cliniche di livello alto/moderato che la singola instillazione precoce non sia efficace, come unico trattamento adiuvante, nelle neoplasie a basso grado e alto rischio di recidive.

Esistono evidenze cliniche controverse circa la superiorità del BCG rispetto alla chemioterapia nella prevenzione delle recidive in questa categoria di pazienti ma esistono

Si suggerisce l'utilizzo della chemioprolifassi conciclodimantenimento con farmaco antitumorale per 1 anno

evidenze di livello elevato che il BCG sia gravato da una maggiore tossicità globale. La Consensus Conference si è espressa a favore dell'antitumorale (88%)

Esistono evidenze cliniche di livello moderato che un regime di chemioterapia adiuvante long-term (12 mesi) sia più efficace nella prevenzione delle recidive rispetto ad un regime short-term ($\leq$ 6 mesi) in questa categoria di pazienti.

Follow-up

Si raccomanda una prima cistoscopia a 3 mesi dopo ogni TUR o evento terapeutico.

Si raccomanda per le neoplasie a basso grado e basso rischio di recidiva dopo la prima cistoscopia a 3 mesi negativa un follow up cistoscopico a cadenza annuale.

Si suggerisce per le neoplasie a basso grado e alto rischio di recidiva dopo la prima cistoscopia a 3 mesi negativa un follow up cistoscopico semestrale

Si suggerisce per le neoplasie a basso grado, in conseguenza di un follow up meno aggressivo, un controllo periodico della citologia urinaria

Esistono evidenze cliniche di grado moderato che la positività per malattia recidiva/residua alla prima cistoscopia 3 mesi dopo resezione endoscopica costituisca un importante fattore prognostico negativo.

Esistono evidenze cliniche di livello basso o moderato che nelle neoplasie a basso grado e basso rischio con cistoscopia a 3 mesi negativa la sorveglianza possa affidabilmente essere effettuata con una cistoscopia annuale fino a 5 anni. L'orientamento è stato confermato dalla Consensus Conference (65%).

In assenza di evidenze scientifiche, è opinione prevalente della Consensus Conference (72%) che la cistoscopia di controllo per la neoplasia a basso grado ed alto rischio di recidiva debba essere effettuata ogni 6 mesi

In assenza di evidenze scientifiche, è opinione prevalente della Consensus Conference (85%) che la citologia urinaria periodica debba costituire una parte importante del follow up qualora si decida per un timing cistoscopico meno intenso. La Consensus Conference al 50% suggerisce di eseguire comunque la citologia urinaria prima della cistoscopia.

Neoplasie ad alto grado

Stadiazione e follow-up per imaging

Si suggerisce un controllo delle alte vie escrettrici mediante uroTC alla diagnosi di neoplasia di alto grado

Esiste una probabilità di coinvolgimento delle alte vie escrettrici del 5-10%.

Qualora si ritenga utile una stadiazione clinica completa, si raccomanda la TC multidetettore

La TC rappresenta la metodica di riferimento per la ricerca di metastasi a distanza. Inoltre ha una accuratezza per la definizione dello stadio di interessamento parietale, compresa tra 50% e 90%, e di stadio linfonodale, compresa tra 70% e 90%

Si suggerisce l' uroTC per il controllo annuale delle alte vie escrettrici.	Esiste una probabilità di coinvolgimento delle alte vie escrettrici del 5-10%.
Si suggerisce una valutazione oncologica periodica mediante TC multidetettore	In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, è opinione prevalente (73%) della Consensus conference che occorra eseguire un follow up oncologico periodico dopo cistectomia radicale e la metodica più accurata, a questo fine, è la TC multidetettore
Non è possibile alcuna raccomandazione	Non esistono evidenze di buon livello a favore di un controllo routinario con metodiche di imaging dopo radio o chemioterapia. Quando si decide di eseguirlo la metodica di scelta dovrebbe essere la TAC con MdC. La RM dovrebbe essere riservata alla valutazione della sola parete vescicale.

NMIAG (Neoplasia vescicale di Alto Grado NON Muscolo Invasiva): re-TUR di ristadiazione.

Si raccomanda di eseguire una ristadiazione endoscopica (reTUR e mapping contestuale)	Esistono evidenze cliniche di moderata o bassa qualità che attestano l'elevata probabilità di documentare neoplasia residua alla re-TURB nelle NMIAG anche quando la prima resezione sia stata condotta correttamente ed apparentemente in modo completo con un rischio globale minimo di sottostadiazione del 4%. Esistono evidenze di bassa qualità che la re-TURB possa impattare positivamente su risposta alla terapia topica, recidiva e progressione di malattia. L'orientamento è stato confermato in sede di Consensus Conference (87%) che ha anche suggerito l'esecuzione di un mapping contestuale (92%) Nessuna evidenza esiste a riguardo del timing della ristadiazione endoscopica anche se la maggior parte degli autori suggerisce un intervallo di 4 – 8 settimane dal primo intervento.
--	---

NMIAG: trattamento conservativo.

Si raccomanda un trattamento adiuvante con BCG dopo reTUR negativa.	Una terapia topica adiuvante con chemioterapia o BCG è in grado di ridurre il rischio di recidiva dopo TURB nelle NMIHG.
Si suggerisce di considerare un ulteriore trattamento conservativo in caso di fallimento del primo ciclo di BCG.	La terapia con BCG è probabilmente più efficace della chemioterapia intravesicale nella prevenzione delle recidive.
Se la reTUR è positiva, si suggerisce di considerare come opzione terapeutica di prima istanza anche la cistectomia radicale.	Esistono evidenze di moderata-bassa qualità circa l'utilità di associare al ciclo di induzione un ciclo di mantenimento di almeno 1 anno con BCG. Non è possibile dimostrare inequivocabilmente alcun effetto della terapia topica in generale su sopravvivenza libera da progressione, cancro specifica o globale rispetto alla sola TURB.

Si suggerisce un ulteriore tentativo di trattamento conservativo dopo fallimento del primo ciclo di BCG

La presenza di malattia residua alla ristadiazione T1, il coinvolgimento dell'uretra prostatica e la presenza di Cis multifocale sono associati a una prognosi peggiore in alcune serie retrospettive. In assenza di evidenze scientifiche è opinione prevalente della Consensus Conference (72%) che esista uno spazio per un ulteriore trattamento conservativo dopo fallimento del primo ciclo BCG

NMIAG: trattamento radicale.

In caso di fallimento del trattamento conservativo (recidiva di alto grado), si raccomanda la cistectomia radicale

Evidenze di basso livello su serie retrospettive evidenziano eccellenti risultati nel controllo della malattia a lungo termine in pazienti sottoposti a cistectomia radicale in stadio clinico $T \leq 1$.

Evidenze di basso livello su serie retrospettive evidenziano migliori risultati nel controllo della malattia a lungo termine in pazienti sottoposti a cistectomia radicale precoce rispetto alla cistectomia radicale dilazionata in pazienti in stadio clinico $T \leq 1$.

Esistono evidenze di qualità molto bassa che i pazienti con NMIAG trattati con cistectomia ritardata a parità di stadio clinico patologico abbiano una prognosi peggiore rispetto ai trattati con cistectomia ad una prima recidiva $pT \leq 1$

NMIAG : follow up endoscopico dopo trattamento conservativo

Si suggerisce la cistoscopia almeno a 1 a mese dalla fine del trattamento con BCG , e, quando negativa, biopsie multiple di vescica sana. Successivamente, si suggerisce cistoscopia e citologia urinaria ogni 3 mesi i primi due anni, ogni 6 mesi il terzo e quarto anno, annuali dal quinto anno.

In assenza di evidenze in letteratura, la commissione ritiene che sia utile eseguire un mapping vescicale al termine del ciclo di induzione con BCG nei pazienti con neoplasia di alto grado in quanto cistoscopia e citologia possono dare falsi negativi.

Esistono evidenze di livello basso che la cistoscopia a 3 mesi abbia un notevole significato prognostico. Nell'ambito delle NMIAG, la recidiva e la progressione possono avvenire a notevole distanza di tempo dall'esordio o dall'ultima recidiva.

Esistono evidenze di basso livello che la maggioranza degli eventi avvenga nei primi 3 anni suggerendo un follow up più stretto in questo periodo.

Neoplasia di Alto Grado Muscolo Invasiva: chirurgia radicale

Si raccomanda la cistectomia radicale come trattamento standard per le neoplasie mio invasive

I dati di serie storiche di pazienti in stadio $cT \geq 2$ operati e non operati dimostrano un vantaggio di sopravvivenza non indifferente a favore dei primi. Pur essendo una evidenza di qualità molto bassa l'entità numerica delle casistiche, la notevole ampiezza dell'effetto favorevole e la prova del tempo consentono di affermare che la cistectomia radicale rappresenta oggi il trattamento standard del cancro della vescica muscolo invasivo.

Si raccomanda di associare la linfadenectomia pelvica.	Il controllo oncologico dopo cistectomia radicale e linfadenectomia è eccellente. La sopravvivenza libera da recidiva raggiunge il 50% a 10 anni nelle serie più recenti. Alla motivazione oncologica la cistectomia radicale associa il trattamento palliativo dei sintomi propri delle neoplasie localmente avanzate.
Si suggerisce nei pazienti a rischio di estendere la linfadenectomia sino alla biforcazione aortica prossimalmente ed a tutta le pelvi distalmente	La probabilità di avere un linfonodo positivo in 6 serie con almeno 1000 pazienti sottoposti a cistectomie radicale e linfadenectomia pubblicate dal 2001 al 2008 varia tra il 16 e il 24%. E' quindi necessaria la linfadenectomia per una stadiazione corretta. Inoltre potrebbe avere un ruolo curativo in pazienti con carico metastatico nodale limitato. La probabilità di ripetizioni a livello delle stazioni presacrale, iliaca comune, periaortica, paracavale e interaortocavale sino all'emergenza della arteria mesenterica inferiore è circa il 20% in pazienti con metastasi nodali documentate. Pertanto, ai fini di una stadiazione corretta e di un potenziale beneficio terapeutico, è utile estendere la linfadenectomia a tali sedi. Se è possibile escludere nel corso dell'intervento la presenza di metastasi alla regione iliaca interne, esterna, otturatoria o perivescicale non è indicato estendere ulteriormente la linfadenectomia estesa dato che la presenza di metastasi isolate (skip metastases) al di sopra della pelvi è aneddotica.
Si raccomanda di non eseguire la cistectomia parziale per le neoplasie transizionali mioinvasive	Esistono evidenze di qualità molto bassa e basate su casistiche numericamente limitate che in pazienti selezionati la cistectomia parziale sia una opzione terapeutica percorribile per neoplasie mioinvasive monofocali, non trigonali, senza Cis concomitante e possibilmente con assenza di malattia alla ristadiatione endoscopica. Nonostante i pazienti siano ampiamente selezionati, la probabilità di preservare la vescica libera da malattia è circa del 50%. Esistono evidenze, sempre di qualità molto bassa, che pazienti con le stesse caratteristiche e non sottoposti a cistectomia parziale ma limitando il trattamento a TUR e reTUR abbiano un andamento analogo. Questo orientamento è stato confermato dalla Consensus Conference (78%)
Si suggerisce in caso di neovescica ortotopica la valutazione istologica del margine uretrale con esame istologico estemporaneo	In presenza di evidenze a favore solo di basso livello, l'opinione prevalente della Consensus Conference (69%) è di effettuare un esame istologico estemporaneo del margine uretrale prima di confezionare una neovescica ortotopica.

Derivazioni urinarie

Si suggerisce di riservare la ureterocutaneostomia soltanto a pazienti in cattivo stato generale ai quali si voglia evitare il rischio di una anastomosi intestinale .

L'anastomosi cutanea diretta degli ureteri è associata ad una incidenza molto alta di infezioni delle alte vie urinarie e stenosi dello stoma cutaneo e pertanto richiede spesso l'utilizzo di tutori ureterali. In generale, le soluzioni chirurgiche dopo cistectomia radicale che richiedono l'utilizzo di un'ansa intestinale sono meno soggette al rischio di una stenosi delle anastomosi ureterali e non richiedono di routine l'uso di tutori ureterali.

Si suggerisce di scegliere la derivazione urinaria caso per caso dopo colloquio con il paziente, proponendo quando possibile come prima scelta la derivazione ortotopica.

Al momento attuale non è possibile definire la soluzione chirurgica migliore dopo cistectomia radicale in termini di complicanze e qualità di vita: La neovesicica ortotopica rappresenta di fatto la prima scelta in assenti controindicazioni oncologiche e di severe comorbidità.

Nel riportare le complicanze si suggerisce l'utilizzo del MSKCC complication grade system

Non esistendo alcuna standardizzazione, non è possibile una oggettiva comparazione delle serie, delle misure preventive o terapeutiche messe in atto a riguardo delle complicanze. E' stato proposto nel 2009 dal gruppo del MSKCC di applicare una metodica di descrizione delle complicanze standardizzata già in uso per altri interventi terapeutici

Si raccomanda di continuare il follow up funzionale delle DU tutta la vita

Evidenze di basso livello dimostrano che i controlli devono essere più frequenti nei primi 24 mesi. Gli intervalli possono essere poi progressivamente prolungati, ma il paziente deve essere periodicamente controllato per tutta la vita

Si suggerisce di non effettuare periodicamente l'esame urine e l'urinocoltura in pazienti asintomatici

Le percentuali complessive (considerando tutti i tipi di UD) di batteriuria asintomatica variano dal 66 all'80%; il suo trattamento non sembra essere necessario, neppure in caso di urinocoltura positiva

Neoplasia ad Alto grado Muscolo Invasiva: Radioterapia e terapia trimodale

Si raccomanda di utilizzare la terapia trimodale solo in pazienti selezionati nell'ambito di studi clinici controllati

Seppur in mancanza di studi randomizzati di confronto, numerose casistiche suggeriscono come i trattamenti integrati trimodali, TUR e chemioradioterapia, possano offrire un controllo oncologico a lungo termine sia locale che a distanza, con alte percentuali di conservazione della vescica, ma solo in pazienti selezionati con neoplasia singola inizialmente muscolo invasiva (cT2-3a) senza coinvolgimento della alta via escretrice, con TUR radicale e reTUR negativa, assenza di Cis multifocale. A tale proposito è stata opinione prevalente della Consensus Conference (75%) di riservare tale approccio terapeutico a studi clinici controllati.

Neoplasia ad Alto grado Muscolo Invasiva: Chemioterapia

Si suggerisce di considerare la chemioterapia neoadiuvante dopo discussione con il paziente a riguardo del rapporto costo/beneficio

Si suggerisce di non eseguire la chemioterapia adiuvante

 Per il trattamento dei pazienti con linfadenopatie multiple si rinvia al trattamento della neoplasia metastatica.

La chemioterapia neoadiuvante con schemi contenenti Cisplatino ha una tossicità accettabile e determina un modesto beneficio assoluto in termini di sopravvivenza globale in pazienti T2 ÷ T4 / N0 ÷ N2 / M0 clinici (5% - 6.5%).

La chemioterapia adiuvante è fattibile ma un beneficio assoluto non è stato ancora dimostrato univocamente mediante studi clinici di buona o alta qualità.

Non esistono studi randomizzati che confrontino la chemioterapia neoadiuvante alla adiuvante.

Non ci sono studi che dimostrano l'equivalenza dei due schemi standard per la malattia metastatica nel setting di adiuvante e neoadiuvante. L'unico studio disponibile è di tipo retrospettivo condotto su casistica esigua:

Non è standardizzato il numero di cicli di chemioterapia da utilizzare in fase perioperatoria (neoadiuvante e adiuvante)

Neoplasia metastatica

Chemioterapia

Si raccomanda di eseguire la chemioterapia nei pazienti metastatici (M+)

Le terapie di prima linea più efficaci attualmente sono gli schemi cisplatino-gemcitabina e MVAC. Il primo schema è gravato da minore tossicità.

Nella pratica clinica, in pazienti già trattati con cisplatino in prima linea, pur in assenza di studi randomizzati, può essere preso in considerazione uno schema contenente taxani (carboplatino-taxolo; gemcitabina-taxolo)

Chirurgia

Si suggerisce di considerare la chirurgia delle malattia metastatica linfonodale sotto-diaframmatica solo quando responsiva alla chemioterapia dopo discussione con il paziente riguardo al rapporto costo/beneficio.

Gli elementi disponibili di letteratura sono limitati, di scarsa numerosità, condizionati da numerosi ed ineliminabili bias di selezione della popolazione in studio. Le segnalazioni disponibili, dotate di una qualche strutturazione metodologica, portano comunque a riflettere che un trattamento chirurgico complementare al termine della chemioterapia può associarsi ad un controllo a lungo termine della malattia metastatica.

L'opinione prevalente della Consensus Conference (78%) è stata a favore dell'opzione chirurgica in tutti i casi tecnicamente possibili (48%) o specifiche categorie di pazienti (30%).

Dal punto di vista della morbidità, la chirurgia delle metastasi sembra fattibile e non condizionata da severi effetti collaterali.

Neoplasie rare della vescica

Carcinoma squamocellulare

Si suggerisce di trattare il carcinoma squamocellulare con la chirurgia radicale quando possibile

La malattia è quasi sempre diagnosticata con uno stadio avanzato ($T \geq 2$). La prognosi è confrontabile con il carcinoma transizionale. La chirurgia radicale costituisce il trattamento di maggiore efficacia, e deve avere come obiettivo la massima radicalità.

Adenocarcinoma

Si suggerisce di trattare l'adenocarcinoma con la chirurgia radicale quando possibile

La chirurgia radicale costituisce il trattamento di maggiore efficacia. Radioterapia e chemioterapia non hanno provata efficacia.

Carcinoma a piccole cellule (neuroendocrino)

Si suggerisce di trattare i tumori neuroendocrini della vescica con la chirurgia radicale quando possibile

Il tumore neuroendocrino della vescica è una malattia ad elevata aggressività. La chirurgia radicale costituisce il trattamento di maggiore efficacia, e deve avere come obiettivo la massima radicalità.

Sarcoma

Si suggerisce di trattare il sarcoma della vescica con la chirurgia radicale quando possibile

Il sarcoma della vescica è una malattia aggressiva. La chirurgia radicale costituisce il trattamento di maggiore efficacia, e deve avere come obiettivo la massima radicalità.

NEOPLASIE DELLE ALTE VIE ESCRETRICI

Diagnosi

Diagnosi clinica

Si raccomanda un approfondimento diagnostico in caso di ematuria macroscopica.

Si suggerisce un approfondimento diagnostico in caso di microematuria asintomatica nei soggetti appartenenti a categorie a rischio

L'ematuria macroscopica è il segno più frequente del tumore uroteliale

La prevalenza di patologie maligne nei soggetti con microematuria, è del 4.8% ed aumenta progressivamente con l'età del soggetto, indipendentemente dal sesso

Imaging

In caso di sospetto diagnostico di neoplasia delle alte vie escrettrici, in assenza di controindicazioni, si raccomanda di eseguire un uroTC

L'indagine uro-TC eseguita con apparecchi multistrato, utilizzando una tecnica accurata, rappresenta attualmente l'esame di imaging di riferimento per la diagnosi e la stadiazione dei carcinomi uroteliali delle alte vie escrettrici

Si suggerisce di non utilizzare la RM in sostituzione dell'uro-TC nello studio delle alte vie escrettrici se non nei pazienti allergici

La RM ha un'accuratezza diagnostica paragonabile a quella della TC, ma è una tecnica più costosa, meno disponibile sul territorio e di maggior durata. Per questo la RM può essere eseguita in alternativa alla TC nei pazienti con allergia ai mdc iodati e nei pazienti con funzionalità renale compromessa (solo RM senza gadolinio). Questa linea di condotta è condivisa dal 96% della Consensus Conference

Si suggerisce di non limitarsi all'ecografia in caso di sospetto diagnostico di neoplasia delle alte vie escrettrici

L'ecografia, utilizzata comunemente come indagine di primo livello in pazienti con ematuria, ha una bassa accuratezza diagnostica nell'identificazione e nella stadiazione di neoplasie delle alte vie escrettrici.

Si suggerisce di non usare l'urografia e la pielografia ascendente in caso di sospetto diagnostico di neoplasia.

L'uroTC ha una accuratezza diagnostica sovrapponibile a urografia e pielografia ascendente essendo un esame più completo e non invasivo. E' opinione prevalente della Consensus Conference (94%) che la pielografia ascendente al di fuori dell'ureterosopia non sia utile.

Endoscopia

In caso di sospetto di neoplasia della alta via escrettrice si raccomanda di eseguire sempre l'ureteropieloscopia associata a biopsia quando si pianifica un trattamento conservativo.

L'ureterorenoscopia ha aumentato l'accuratezza diagnostica rispetto all'indagine radiologica tradizionale dal 58 all'83%

La biopsia in corso di ureterorenoscopia rigida o flessibile permette una diagnosi corretta di natura nell'89% dei casi

L'opinione prevalente della Consensus Conference (76 %) è stata che il solo imaging non sia sufficiente per proporre un intervento di nefroureterectomia

Markers

I biomarcatori non sono raccomandati nella diagnosi della neoplasia dell'alta via escrettrice

I biomarcatori attuali non hanno una sensibilità e specificità superiore alla citologia urinaria.

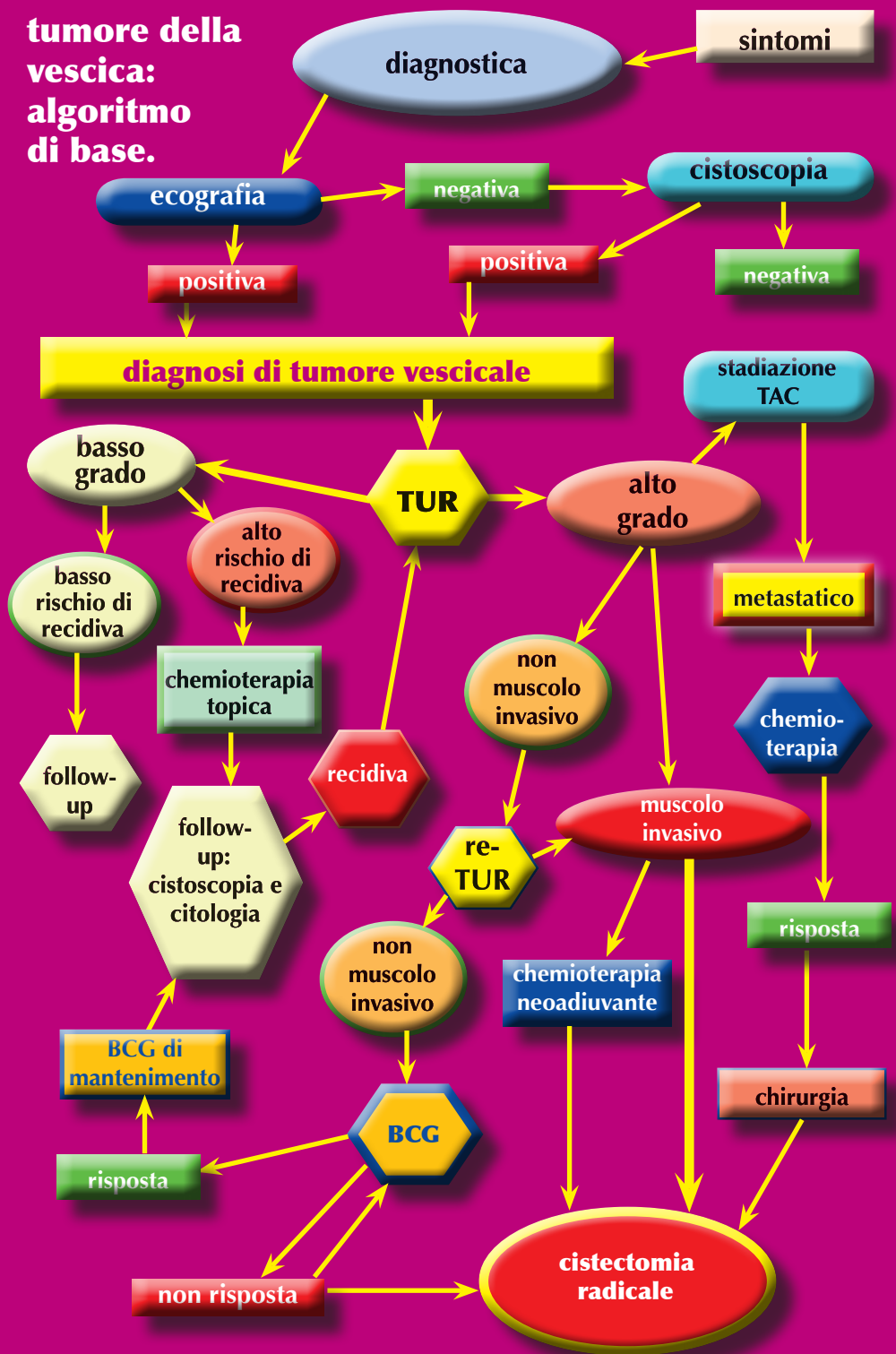
Anatomia patologica

Si raccomanda che il report patologico indichi sempre stadio e grado.

I fattori prognostici validati sono lo stadio e il grado della neoplasia.

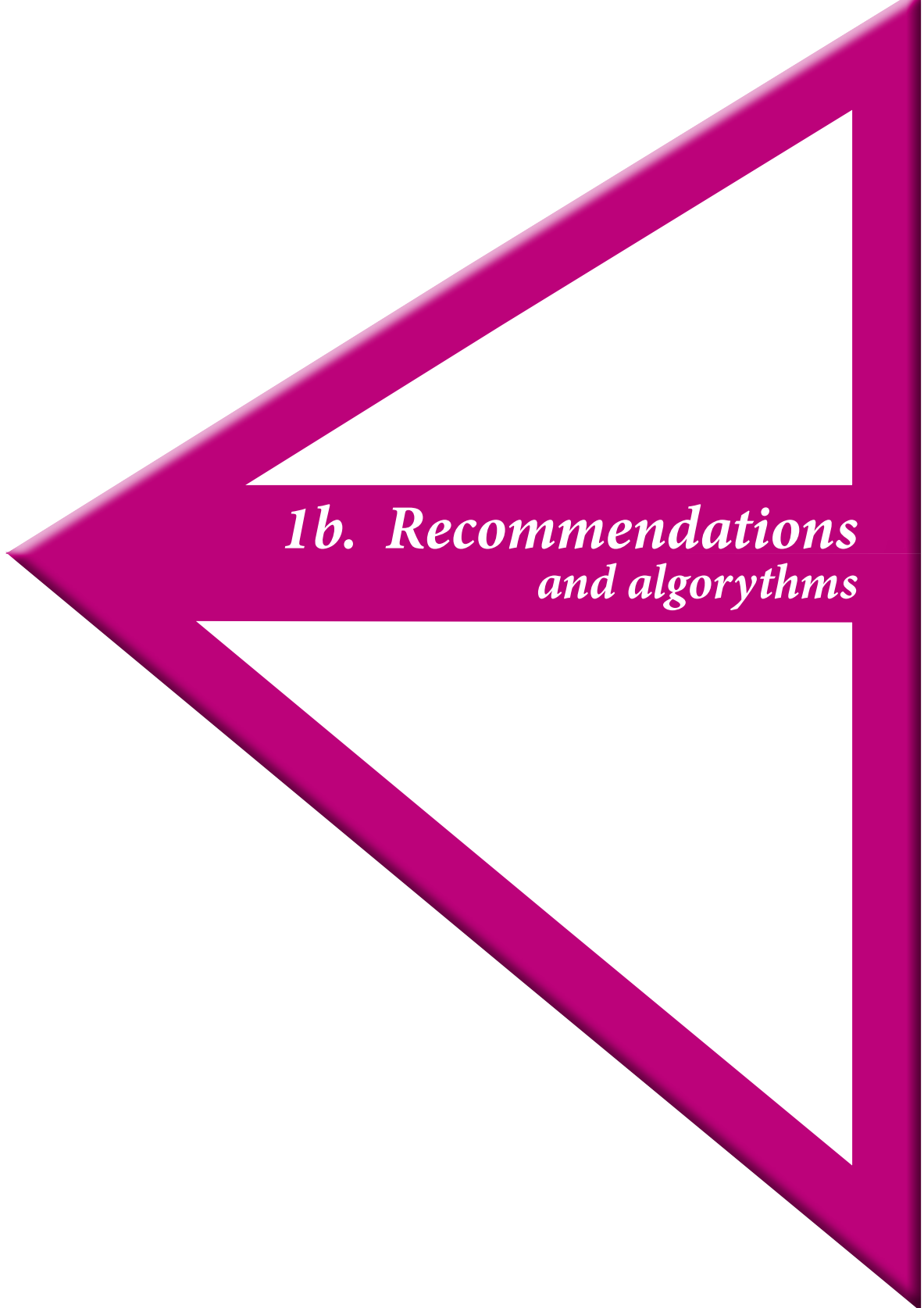
Si suggerisce di indicare la presenza di angioinvasione.	L'angioinvasione è oggi il terzo fattore prognostico dopo stadio e grado
Trattamento	
Chirurgia	
Si suggerisce di eseguire la linfadenectomia per lo meno nelle neoplasie cN+ e/o cT3-4	In assenza di evidenze convincenti della letteratura la Consensus Conference suggerisce di eseguire la linfadenectomia loco regionale per lo meno nei casi localmente avanzati (87%)
Si suggerisce di considerare l'esecuzione di una ureterectomia distale con reimpianto in elezione nei tumori $\leq$ cT2 in alternativa alla nefroureterectomia.	In assenza di evidenze convincenti della letteratura la Consensus Conference (80%) ritiene che sia possibile eseguire una ureterectomia con reimpianto in elezione, quando tecnicamente eseguibile, nei tumori non extraparietali
Radioterapia	
non sono possibili raccomandazioni	Non c'è un ruolo definito per la RT nel trattamento dei tumori delle alte vie escretrici
Chemioterapia	
non sono possibili raccomandazioni	Le indicazioni e l'impiego della chemioterapia sono le medesime per tutti i tumori di origine uroteliale indipendentemente dalla sede di origine (vescica, alte vie urinarie)
Follow-up	
Si suggerisce di eseguire URO-TC, cistoscopia e citologia urinaria semestralmente nei pazienti sottoposti a nefroureterectomia.	L'alta percentuale di neoplasia vescicale sincrona/metacrona in caso di neoplasie uroteliali dell'alta via escrettrice impone l'esecuzione di una cistoscopia alla diagnosi e di eseguire controlli periodici. In generale la letteratura suggerisce controlli semestrali successivamente alla diagnosi
Si suggerisce di eseguire URO-TC, cistoscopia, citologia urinaria e ureterorenoscopia semestralmente nei pazienti sottoposti a chirurgia conservativa	L'ureterorenoscopia diagnostica assume grande rilievo quando applicata nel follow-up in pazienti già sottoposti a trattamento endoscopico o chirurgico conservativo per neoplasia dell'alta via escrettrice; in questo caso il solo follow-up radiologico risulta inadeguato in quanto il 75% delle recidive sono diagnosticate solo con l'esame endoscopico
In caso di lesioni di alto grado si suggerisce l'esecuzione trimestrale della citologia urinaria almeno per il primo anno	In caso di chirurgia di risparmiamento renale, sia essa chirurgica o endoscopica, il tasso di recidiva ipsilaterale è alto, almeno il 40%, e ha un tempo mediano, inferiore all'anno

tumore della vescica: algoritmo di base.



**tumore delle alte vie
escretrici urinarie
algoritmo
di base.**





1b. Recommendations and algorithms

Recommendations are the summary of the guidelines

The evidences from the scientific literature, detected and reviewed according to the methodological criteria (*see Chapter 3.8.: Summary of Methodology*), are summarized, according to their level, in **RECOMMENDATIONS AND SUGGESTIONS** respectively.

If there are no evidences, weak or strong, positive or negative, it is the Consensus Conference that gives the **OPINIONS ON WHAT TO DO**, which are described by the side of the recommendations.

Thus: ► Recommendations and suggestions are deduced from the critical analysis of the evidences and are represented in the way here exemplified:

RECOMMENDATIONS

Description of the evidences which support the recommendations



The evidence criteria are described in
Chapter 3.8. Summary of Methodology
page 52

EPIDEMIOLOGY

Smoke

It is recommended not to smoke, do not try to smoke, in any case to stop smoking as soon as possible

There is a clear evidence that cigarette smoking can increase the risk of bladder cancer. Cigarette smoking has been estimated to be responsible for about 1/3 of bladder tumours in men and 1/4 in women

Beverages

Recommendations cannot be given

There is no evidence of a link between consumption of alcohol and risk of bladder cancer. There is no evidence of a link between consumption of coffee and risk of bladder cancer: even though there is a case for some connection but there is no evidence of any dose-risk relationship. There is no evidence of a link between consumption of tea and risk of bladder cancer.

Fruits, Vegetables and Vitamins (A,C,E, folates) consumption

It is advisable to eat 3 to 4 helpings of vegetables every day.

There is a convincing evidence that bladder tumour risk is decreased by the consumption of large amounts of vegetables.

There is a weak evidence that high plasma selenium levels decrease the bladder tumor risk.

There is a weak evidence that bladder tumor risk is decreased by the consumption of large amounts of fruits.

There is no evidence that vitamins (A, C, carotenoids) can decrease the bladder tumor risk, despite their biological role. (antioxidant, inhibitors of cancerogenesis)

Analgesic drugs

Phenacetin should not be used

There is a strong evidence that long term treatments with analgesics containing phenacetin increase the bladder cancer risk.

Occupational environment

It is recommended not to use aromatic amines, aromatic polycyclic hydrocarbons, 4-amino-diphenile, tetrachloro-etilene, and benzopyrene except in properly protected environments.

There is a good evidence that about 5to 10% of bladder tumours in Europe are a consequence of the working environment exposition.

There is a strong evidence of an increased risk of bladder tumours following exposure to: aromatic amines, aromatic polycyclic hydrocarbons, 4-amino-diphenile, tetrachloro-etilene, and benzopyrene.

Risk of a second bladder tumor in patients who underwent chemo- and/or radio-therapy for previous tumours

A bladder tumor screening cannot be suggested to the patient who had chemo- and/or radiotherapy for other tumors due to the lack of evidence.

There is a slight increase of bladder 2nd tumour risk in men who underwent radiotherapy for prostate tumour after 10-15 years of follow up.

There is evidence of bladder 2nd tumour risk in women who underwent radiotherapy for cervix tumour after 15-20 years of follow up.

There is evidence of bladder 2nd tumour risk in patients who underwent chemotherapy for Hodgkin and non Hodgkin lymphomas, Lymphoblastic leucemia after 10 years of follow up.

There is a strong evidence of bladder 2nd tumour risk in men who underwent chemotherapy for testis tumour after 10-15 years of follow up.

BLADDER TUMORS

Diagnosis

Clinical diagnosis

In case of macroscopic ematuria a diagnostic investigation is recommended.

In case of microscopic ematuria a diagnostic investigation is recommended only for individuals in risk categories.

Macroscopic ematuria is the most frequent symptom of urothelial tumours

The prevalence of malignancies among individuals with microematuria is 4.8%, which progressively increases with age regardless of sex.

Imaging

Sonography is suggested as the first level investigation if a bladder tumour is suspected.

When a second level investigation is needed, an URO-TC is suggested.

Despite the lack of evidence of which could be the first level investigation in case of macroscopic ematuria, the Consensus Conference prevalent opinion (91%) agreed on sonography, because of its specificity and sensitivity, roughly 95% without radiation risk.

The URO-TC represents the imaging investigation with the greatest specificity and sensitivity. The major limitation of the TC is its inability to detect flat non invasive tumours.

The I.V. pyelography has been removed from clinical practice by the URO-TC.

Cystoscopy

When a bladder tumor is detected by sonography, there is no need for an outpatient cystoscopy.

The outpatient cystoscopy with a flexible instrument is recommended in case of a negative sonography.

The routine use of either local anesthesia or antibiotic prophylaxis is not advisable.

Having no evidences on this topic, the Consensus Conference prevalent opinion (94%) agreed on avoiding the unnecessary outpatient cystoscopy before the TUR when a bladder tumor was already detected by sonography.

Flexible cystoscopes should replace the rigid instruments, having the same sensibility but causing less discomfort.

With flexible cystoscopes the local anesthesia is unnecessary.

If the urine is not septic, the antibiotic prophylaxis can be omitted.

Diagnostic markers

A urinary cytology is advisable when the sonography is negative

Bio-molecular markers are not recommended for the diagnosis of bladder tumours

The Consensus Conference prevalent opinion (97%) agreed on the use of urinary cytology when an urothelial neoplasia is suspected and the sonography is negative.

45% of the Consensus Conference proposed the use of the urinary cytology in cases of positive sonography too, in order to detect the presence of a high grade cells.

First endoscopic treatment

Separate specimena should be collected by the Transurethral Resection.

A bladder mapping is advisable in case of either multifocal neoplasia or positive cytology.

If a bladder mapping is to be performed it would be advisable to carry it out with the use of the fluorescent cystoscopy.

The TUR performing technique (particulary the separate resection of the tumor, base and margins respectively) should ensure the evaluation of the histotype, the stage and the grade of the tumor.

In cases of multifocal neoplasia and/or positive cytology the Consensus Conference prevalent opinion (82%) agreed on performing a bladder mapping together with the TUR, despite the lack of evidence on this topic.

The fluorescent cystoscopy is superior to standard light cystoscopy in detecting both flat tumours and Cis.

Pathological characterization

The application of ADASP protocol is recommended

The ADASP protocol states that the presence of smooth muscle of the muscularis mucosae (i.e. lamina propria) should be described when found in specimena from either TUR or bladder biopsies.

In cases where a limphadenectomy has been carried out together with a cystectomy, the lymphnode removal should be described.

It is recommended the sole use of the WHO 2004 classification of bladder tumours.	The Consensus Conference, because of a lack of evidence on this topic, decided with the prevalent opinion (71%) the use of the sole WHO 2004 classification of bladder tumours.
Biological markers are not recommended to be used for prognostic purposes	The analysis of the published data from 2004 until the present time did not show any of the studies on biological markers to have enough evidence to suggest the use of these tools in clinical practice.

Low grade neoplasms

Low recurrence risk

The use of the single postoperative immediate instillation is not advisable.	The single postoperative instillation reduces the recurrence risk by about 12% only in cases with low grade, low risk of recurrence bladder cancer. Given the biological, organizational and economic burden of the procedure, it is the general opinion of the Consensus Conference (90%) that it is not recommended.
---	--

High recurrence risk

The use of TUR, office fulguration or active surveillance for the management of the recurrence is advisable. The use of an induction treatment with intravesical agent to prevent recurrence is advisable. The use of a chemotherapeutic agent is advisable. The use of a maintenance schedule after the induction treatment of at least 12 months is advisable.	Despite the lack of evidence, it is the main opinion (80%) of the Consensus Conference that the recurrences should not be treated by TUR means solely. There is a role also for office fulguration or active surveillance. High and moderate quality evidence shows that the single perioperative instillation is not effective in case of low grade bladder cancer at high risk of recurrence. Controversial evidence shows the superiority of BCG in regard to the prevention of the recurrence in cases with low grade bladder cancer at high risk of recurrence. Indeed BCG treatment is significantly more toxic, according to high quality studies. It is the main opinion of the Consensus Conference (88%) that a chemotherapeutic agent should be used instead of BCG. Moderate quality evidence shows that a maintenance schedule of at least 12 months is more effective than short term regimens (≤ 6 months) to prevent recurrences in patients with low grade bladder cancer at high risk of recurrence
--	---

Follow-up

It is recommended to perform a cystoscopy at 3 months since the last TUR or therapeutic procedure	Moderate quality evidences, show that the presence of recurrent/residual disease at the time of the cystoscopy performed 3 months after the TUR is an important prognostic factor
--	---

If the 3 months cystoscopy is negative, the first follow up cystoscopy is recommended after 1 year in cases with low grade bladder cancer at low risk of recurrence

If the 3 months cystoscopy is negative, the follow up cystoscopy is recommended every 6 months in cases with low grade bladder cancer at high risk of recurrence

In consequence of the less intensive follow up of low grade bladder cancers, it is advised to use periodically the urinary cytology

Low or moderate quality evidence shows that a yearly cystoscopy for a total of five years follow up is safe in patients with a low grade bladder cancer at low risk of recurrence and with a negative 3 months cystoscopy. The main opinion of the Consensus Conference (65%) was concordant

Despite the lack of evidence, it is the main opinion of the Consensus Conference (72%) to perform the follow up cystoscopy every 6 months

Notwithstanding the lack of evidence, it is the main opinion of the Consensus Conference (85%) that the urinary cytology should be used on a regular basis in cases of a less intensive follow up schedule. Half of the members of the Consensus Conference suggest performing the cytology before the cystoscopy

High grade neoplasms

Staging and follow-up

The use of CT pyelography to exclude a concomitant neoplasm of the upper urinary tract after the diagnosis of a high grade bladder cancer is suggested. Multidetector CT scan is suggested to obtain a comprehensive staging

The likelihood of a concomitant or subsequent neoplasm of the upper urinary tract is 5 – 10% in patients with high grade bladder cancer.

CT scan is the standard technique for the diagnosis of distant metastasis. Moreover, it has an adequate accuracy for the T and N staging, respectively 50% - 90% and 70 – 90%

A yearly multidetector CT pyelography is suggested.

The likelihood of a concomitant or subsequent neoplasm of the upper urinary tract is 5 – 10% in patients with high grade bladder cancer.

Performing a multidetector TC scan periodically is suggested.

Notwithstanding the lack of evidence, it is the main opinion of the Consensus Conference (73%) that a regular oncological follow up is necessary after radical cystectomy. CT scan is the most accurate examination for the purpose.

Performing a multidetector TC scan periodically is suggested.

There is no evidence regarding the follow up after radio/chemotherapy for bladder cancer. However, multidetector CT scan appears to be the most accurate examination for the purpose

Non muscle-invasive high grade neoplasms: restaging.

A second TUR followed by random biopsies of healthy bladder mucosa (i.e. restaging TUR) is recommended

Moderate or low quality evidence shows the high likelihood of finding residual/recurrent cancer at the time of the restaging TUR even if the first TUR was performed completely and correctly.

for newly diagnosed high grade non muscle invasive bladder cancer.

At the time of TUR restaging of a non muscle invasive disease, the probability of finding a muscle invasive disease is at least 4%.

Low quality evidence shows that the restaging TUR may influence positively the response to BCG, the recurrence and the rate of progression.

The main opinion of the Consensus Conference was concordant to perform a second TUR (87%) and to add a bladder mapping to the procedure (92%)

There is no evidence regarding the timing of TUR restaging TUR. Most of the Authors do it after 4 – 8 weeks since the first TUR.

Non muscle-invasive high grade neoplasms: conservative treatment.

An induction treatment with intravesical BCG to prevent recurrence if the restaging TUR is negative is recommended.

If the restaging TUR is positive (non muscle invasive bladder cancer), it is suggested to consider radical cystectomy as an option.

A second topic treatment is advised if the first fails.

An induction treatment with intravesical BCG or chemotherapeutic agent is able to reduce the likelihood of a recurrence in patients with high grade non muscle invasive bladder cancer. BCG is probably superior to chemotherapeutic agents in order to reduce the recurrence risk.

It seems that a maintenance schedule is necessary to effectively reduce the recurrence risk (especially for BCG)

The progression, specific survival and overall survival rates are probably not influenced by the intravesical therapy

If the restaging TUR detects recurrent/residual T1 cancer or involvement of prostatic urethra or multifocal Cis, prognosis worsens significantly in some retrospective series

Despite the lack of evidence, it is the main opinion of the Consensus Conference (72%) that another topic treatment is an option after BCG failure

Non muscle-invasive high grade neoplasms: radical treatment.

If the topic treatment fails and a high grade recurrence occurs, it is recommended to perform a radical cystectomy

Low quality evidence, based on retrospective series, shows excellent long term oncological results in patients submitted to radical cystectomy for clinical non muscle invasive bladder cancer.

Very low quality evidence shows that high grade non muscle invasive bladder cancer treated by mean of radical cystectomy has a better oncological outcome compared with invasive bladder cancer even if the pathological stage is the same

Very low quality evidence shows that high grade non muscle invasive bladder cancer treated by mean of radical cystectomy has a better oncological outcome if performed at the first T1 recurrence

Non muscle-invasive high grade neoplasms treated conservatively: Endoscopic follow-up

After the induction treatment with BCG, it is suggested to perform a cystoscopy and, if negative, random bladder biopsies of healthy mucosa. Thereafter (in cases with negative cystoscopy and biopsies) it is suggested to perform urinary cytology and cystoscopy every 3 months in the first 2 years, every 6 months in the subsequent 2 years and then annually.

Notwithstanding the lack of evidence, it is the opinion of the board to perform random bladder biopsies at the end of a induction treatment with BCG in patients with high grade non muscle invasive bladder cancer because outpatient cystoscopy and urinary cytology are at risk of false negative.

Low quality evidence show that the 3 months cystoscopy has a great impact on prognosis.

Observational and retrospective studies shos that recurrence and progression can occur also after many years in patients with high grade non muscle invasive bladder cancer. However, most of the events occur within 3 years.

Muscle-invasive high grade neoplasms: radical treatment.

It is recommended to treat muscle invasive bladder cancer with radical cystectomy.

It is recommended to perform the lymphadenectomy.

In risky patients it is suggested to extend the lymph node excision to the aortic bifurcation cranially and to the whole pelvis caudally.

Historical series show a benefit of radical cystectomy in terms of survival in cases with muscle invasive bladder cancer. Although the quality of the evidence is very low the series are very large and the positive effect of the procedure in terms of survival and the long follow-up make it possible to claim that radical cystectomy is the standard treatment. The 10 year recurrence free survival reaches 50% in the most recent series. Moreover radical cystectomy is the most efficacious treatment to relieve symptoms and signs secondary to invasive bladder cancer.

The likelihood of a positive nodes ranges from 16% to 24% in 6 recent series of more than 1000 radical cystectomies. Lymphadenectomy is necessary to obtain a proper staging and may improve survival in patients with a limited nodal burden.

The odds of metastasis at the presacral, common iliac, periaortic, paracaval and interartocaval nodal (up to the emergency of the inferior mesenteric artery) regions is about 20% in cases with nodal metastasis in the pathological report. Therefore, lymph nodes excision should be extended to those regions to obtain a proper N staging and a probable survival benefit.

When nodal metastasis of the internal, external iliac, obturator and perivesical regions can be excluded, the benefit of extending the dissection is controversial because the skipping of metastasis is anecdotal.

Partial cystectomy is not recommended for muscle invasive bladder cancer.

It is suggested to evaluate the distal urethral margin of the specimen with frozen sections before constructing a neo bladder

Very low quality evidence, based on a series of limited size, shows that partial cystectomy is an option in cases with single muscle invasive bladder cancer, distant from the trigone, without concomitant Cis and the absence of residual/recurrent disease at the restaging TUR. The odds of maintaining the bladder without cancer is about 50%. Indeed, very low quality evidence shows that similarly selected cases, submitted only to the TUR and the restaging TUR, have the same outcome. The main opinion of the Consensus Conference was concordant (78%).

The main opinion of the Consensus Conference (69%), corroborated by low quality evidence, is that the frozen section of the distal urethral margin of the specimen should be performed, to exclude the presence of cancer before proceeding to construct a neo bladder.

Urinary diversion.

It is suggested to limit the use of the ureterocutaneostomy to patients in a poor general condition to avoid the risks connected to an intestinal anastomosis.

It is suggested to choose the urinary diversion after discussion with the patient. If the patient agrees, the orthotopic neo-bladder should be the first choice.

Reports of complications related to urinary diversion should be standardized according to the MSKCC complication grade system

It is recommended to extend the functional follow up of the urinary diversion life long

It is not suggested to perform urine culture in asymptomatic patients

Ureterocutaneostomy is at high risk of UTI and stricture of the skin anastomosis. Therefore it needs almost always to be protected by the insertion of a ureteral catheter, whereas urinary diversions with bowel interposition do not need the routine use of a ureteral catheter.

It is not yet possible to assess which urinary diversion with bowel interposition is the best in terms of complication rates or quality of life. Particularly, the pouch is indicated in patients with contraindication to urethral anastomosis (especially cases which need urethrectomy) who prefer a continent diversion.

The board agrees on the need to standardize the complications reporting system of urinary diversions. The most used is the "MSKCC complication grade system"

Low quality evidence shows that functional follow up examinations should be carried out more frequently in the first 2 years. Thereafter control intervals may be prolonged although the patient should be followed lifelong.

The likelihood of asymptomatic bacteriuria varies from 66 to 80%. Therefore it doesn't seem necessary to treat asymptomatic patients with positive urine culture

Muscle-invasive high grade neoplasms: radiotherapy

It is recommended to use radical radiochemotherapy only in selected patients within clinical studies

Notwithstanding the lack of prospective randomized comparative studies between radical cystectomy and radical radiotherapy, a long term oncological control in many series of patients treated by TUR and radio-chemotherapy with a high percentage of bladder preservation has been reported.

The patients suitable for this treatment should have muscle invasive bladder cancer (cT2 or cT3a) without involvement of the high urinary tract and without Cis. The TUR should be complete and the restaging TUR negative. The main opinion of the Consensus Conference (75%) is to suggest radical radiotherapy only to patients enrolled in clinical studies.

Muscle-invasive high grade neoplasms: chemotherapy

It is suggested to discuss the opportunity of neo-adjuvant chemotherapy with the patient underling the cost/benefit ratio.

It is not suggested to perform adjuvant chemotherapy



regarding patients with lymph nodes metastasis, read the following section about metastatic disease

Neo adjuvant cisplatin based chemotherapy has an acceptable toxicity and increases the survival rate by about 5 – 6.5% in patients with T2-T2/N0-N2/M0 clinical stage.

Adjuvant chemotherapy is feasible but a related survival advantage has not yet been ultimately demonstrated by means of moderate and high quality studies.

Prospective randomized comparative studies of neo adjuvant versus adjuvant chemotherapy have never been performed.

The equivalence of MVAC and GC regimens in the setting of neo adjuvant or adjuvant chemotherapy have never been performed: only one retrospective very low quality study has been reported.

The number of chemotherapy cycles for neo adjuvant or adjuvant chemotherapy has not been standardized.

Metastatic disease: chemotherapy

It is recommended to perform chemotherapy in patients with metastasis.

The most effective first line chemotherapy scheme for metastatic bladder cancer is based on cis-platinum. The standard schemes are MVAC and CG, the toxicity of the latter being consistently less.

Notwithstanding very low quality evidence, patients who fail the first line of treatment may be submitted to a taxane-based regime chemotherapy

Metastatic disease: surgery

The excision of underdiaphragmatic nodal metastasis is suggested only if a partial or complete response to chemotherapy has been ascertained and after a comprehensive discussion with the patient regarding the cost/benefit ratio

Despite the very low quality evidence, few studies demonstrate that surgical treatment of metastasis after chemotherapy may prolong survival. The main opinion of the Consensus Conference (78%) is that surgery should be performed in all feasible cases (48%) or in selected patients (30%). Regarding morbidity, the surgery of metastasis seems feasible.

Rare bladder cancers

Squamous carcinoma

It is advised to treat squamous carcinoma of the bladder with radical surgery when feasible.

Squamous carcinoma of the bladder is frequently diagnosed in an advanced stage (clinical T $\geq$ 2). Prognosis is comparable to the transitional cancer. Radical surgery is the most effective treatment.

Adenocarcinoma

It is advised to treat adenocarcinoma of the bladder with radical surgery when feasible

Radical surgery is the most effective treatment. Radiotherapy or chemotherapy do not have a proven efficacy.

Neuroendocrine cancer

It is advised to treat neuroendocrine carcinoma of the bladder with radical surgery when feasible

Neuroendocrine cancer is an aggressive disease. Radical surgery is the most effective treatment.

Sarcoma of the bladder

It is advised to treat sarcoma of the bladder with radical surgery when feasible

Sarcoma of the bladder is an aggressive disease. Radical surgery is the most effective treatment.

UPPER URINARY TRACT TUMORS

Diagnosis

Clinical diagnosis

It is recommended to perform further investigations in cases of gross haematuria and in cases of microscopic haematuria occurring in an asymptomatic patient at risk of urothelial cancer.

Gross haematuria is the most frequent sign of urothelial neoplasm.

Indeed the prevalence of neoplasm in subjects with microscopic haematuria is about 4.8% and increases with age irrespectively of the gender.

Imaging

When a neoplasm of the high upper urinary tract is suspected, a multi detector CT scan urography is recommended (allergic cases excluded)

Multidetector CT scan urography is the standard examination for diagnosis and staging of urothelial cancer of the upper urinary tract.

It is not suggested to use MR instead of CT scan urography to visualize upper urinary tract excluding allergic cases If an upper urinary tract neoplasm is suspected, it is advised to program further investigations after a negative abdominal ultrasound scan It is not suggested to use urography or retrograde pyelography, if an upper urinary tract neoplasm is suspected	MR is as accurate as CT but is more expensive, less diffused. Moreover it takes much longer to be performed. Therefore it is an alternative to CT in allergic patients and with renal function impairment (only MR without gadolinium). The opinion of the Consensus Conference was concordant (96%) Ultrasound of the abdomen is the first examination for patients with haematuria. It has a low diagnostic accuracy regarding upper urinary tract neoplasm Multidetector CT scan urography has a diagnostic accuracy comparable to urography and retrograde pyelography. Indeed it gives complementary information and is not invasive. It is the main opinion of the Consensus Conference (94%) that the retrograde pyelography alone is not useful.
--	--

Endoscopy

If an upper urinary tract neoplasm is suspected, it is recommended to always perform a ureterorenoscopy. A biopsy should be obtained when a treatment alternative to open or laparoscopic surgical excision is programmed.	Ureterorenoscopy is more accurate than radiological examinations, 83% versus 58%. A biopsy performed during rigid or flexible ureterorenoscopy provides a correct diagnosis in most cases (89%) It is the main opinion of the Consensus Conference (76%) that the results of radiological examinations are not enough to proceed with nephroureterectomy.
--	--

Markers

Biomarkers are not recommended for the diagnosis of urothelial cancer	Bio-markers do not have specificity or sensibility greater than urinary cytology
---	---

Pathology

The pathological report must always include stage and grade It is suggested to remark vascular invasion	Validated prognostic factors of upper urinary tract neoplasm are stage and grade. Vascular invasion is nowadays the third prognostic factor
---	---

Treatment

Surgery

It is suggested to perform lymphadenectomy at least in clinical stage N + and/or T3 – T4 upper urinary tract neoplasm.	Despite the lack of evidence, the main opinion of the Consensus Conference (87%) is to perform regional lymphadenectomy at least in more advanced clinical stages (N+ and or T3-T4)
--	--

It is suggested to perform a distal ureterectomy and ureteral reimplantation in case of clinical stage $\leq T2$	Despite the lack of evidence, the main opinion of the Consensus Conference (80%) is to perform a distal ureterectomy and ureteral reimplantation in early clinical stages ($\leq T2$), if it is feasible
--	--

Radiotherapy	
	Radiotherapy has no role in the treatment of upper urinary tract neoplasms.

Chemotherapy	
	Regarding chemotherapy, urothelial cancers require the same treatment irrespective of the origin (bladder, upper urinary tract)

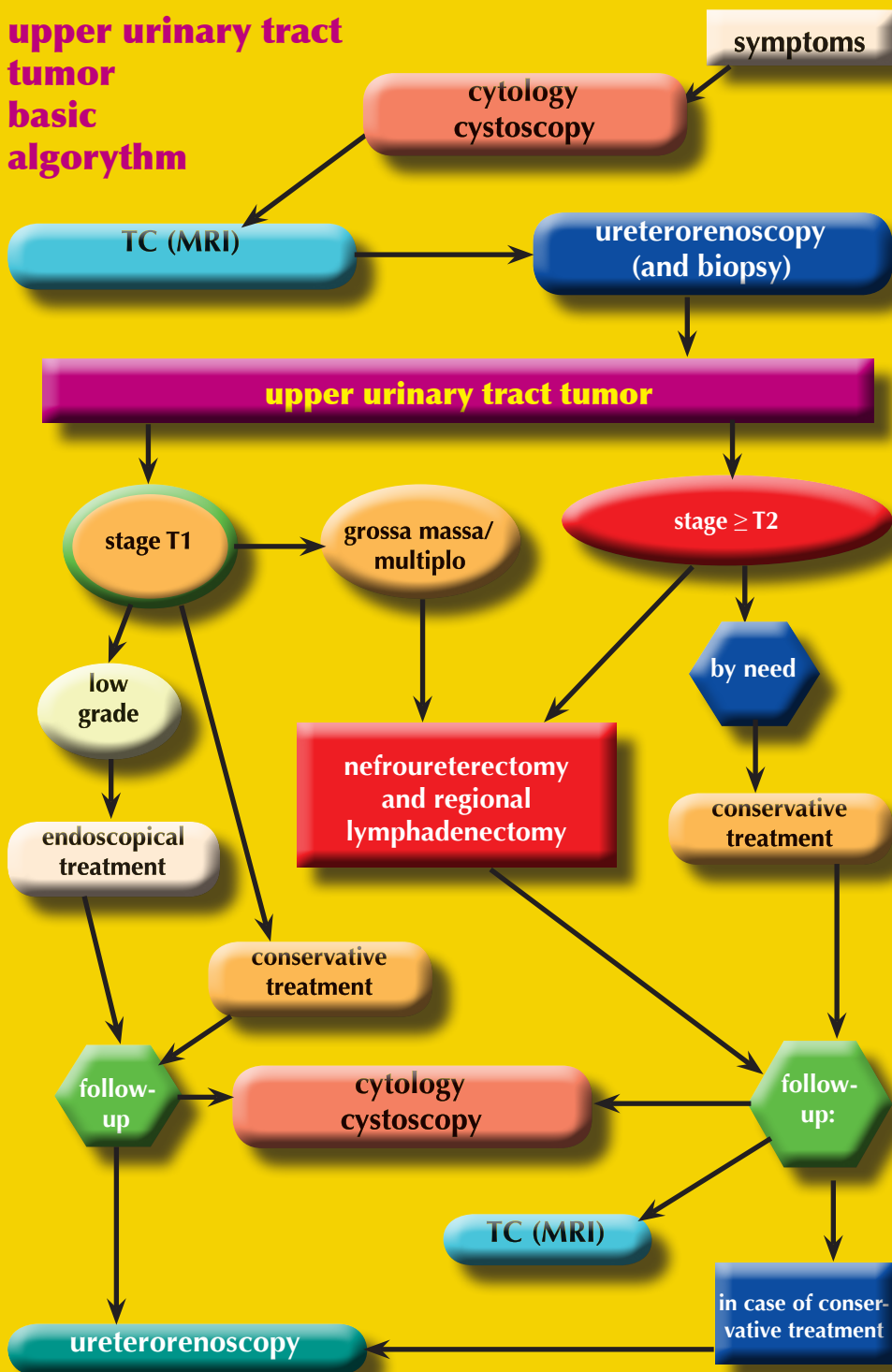
Follow-up

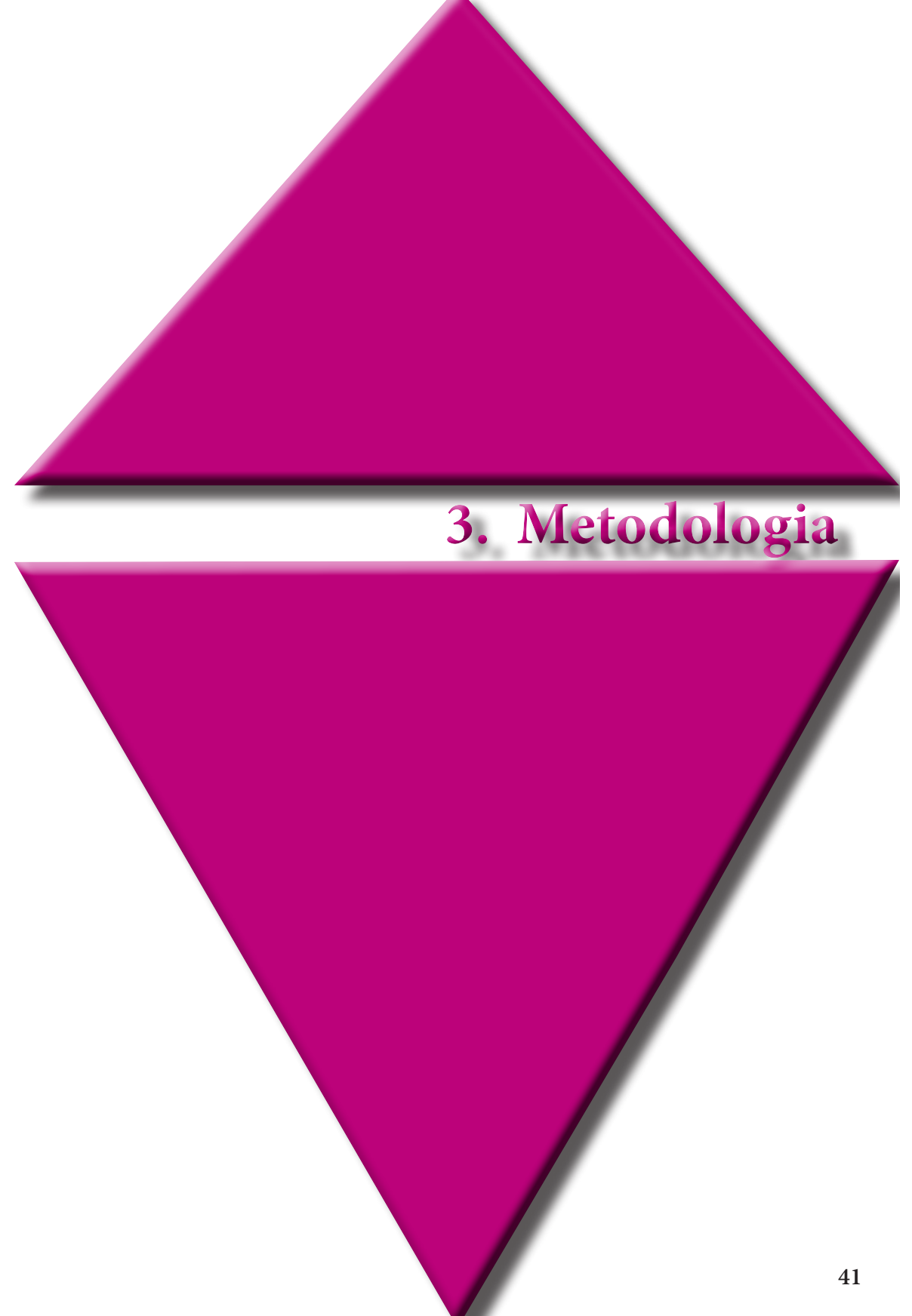
It is recommended to perform a cystoscopy after the diagnosis of a upper urinary tract neoplasm. It is suggested to perform multi detector CT scan pyelography, cystoscopy and urinary cytology every 6 months after nephroureterectomy It is suggested to perform multi detector CT scan pyelography, cystoscopy, ureterorenoscopy and urinary cytology every 6 months after any treatment. It is suggested to repeat urinary cytology every 3 months in the first year after the diagnosis of a high grade upper urinary tract cancer	Despite the very low quality of evidence, the proportion of concomitant or subsequent bladder cancer is high in cases with upper urinary tract neoplasm. Therefore it is necessary to perform a cystoscopy at diagnosis and in the follow up of upper urinary tract neoplasm, roughly every 6 months. The ipsilateral recurrence rate reaches 40% in patients submitted to any treatment besides nephroureterectomy. The recurrence occurs at a median time of 1 year. Ureterorenoscopy plays an important role in the follow up of patients submitted to any treatment besides nephroureterectomy. Indeed most of the ipsilateral recurrence (75%) diagnosed by means of the ureterorenoscopy are not evidenced by radiological examinations.
---	---

bladder tumor basic algrhythm



upper urinary tract tumor basic algorithm





3. Metodologia

Questa Linea Guida è basata sull'evidenza scientifica (Evidence Based Clinical Guideline - EBCG). Essa è quindi basata sui dettami del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York (per quanto riguarda le modalità di ricerca bibliografica)[1], sul sistema GRADE (per quanto riguarda la forza delle evidenze e il grado di raccomandazione) [2-7] e della Conference on Guidelines Standardization (per quanto concerne il report) [8]. Sono stati seguiti, inoltre, i tradizionali passaggi per la produzione delle precedenti Auroline [9], derivati dalle indicazioni della FISM [10], che vedevano nell'organizzazione di una Consensus Conference un momento qualificante del processo metodologico.

3.1. Scelta della Commissione

Nella scelta della composizione della commissione sono stati seguiti i principi che hanno regolato le precedenti Auroline [9] e quelli enunciati dal Programma Nazionale per le Linee Guida - PNLG [11]. Quest'ultimo ritiene ideale un gruppo di 10-20 membri che rappresenti tutte le figure professionali coinvolte nella gestione della patologia in oggetto e che includa anche un esperto degli aspetti organizzativo-gestionali, capace di comprendere le implicazioni organizzative delle raccomandazioni, ed un esperto nella valutazione della qualità metodologica dei lavori recensiti.

La commissione che ha redatto queste LG risponde in pieno a queste caratteristiche (*VEDI appendice 7.1.*)

3.2. Metodo utilizzato per la ricerca e l'analisi delle evidenze scientifiche

Come già riferito, il metodo seguito per la revisione della letteratura è stato quello consigliato dal Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York [1].

Si è dapprima definito a priori il "Protocollo delle Reviews" che ha guidato tutti i lavori della commissione. Il protocollo delle reviews deciso nella prima riunione (*VEDI appendice 7.2.*) ha richiesto solo lievi ed influenti modifiche successive.

In secondo luogo sono stati identificati i "Quesiti Scientifici" delle reviews, cioè le domande a cui la ricerca delle evidenze doveva rispondere. Di ogni quesito sono state definite le cosiddette "sfaccettature" cioè la popolazione, il tipo di intervento e i risultati interessati dalla review e la tipologia degli studi accettabili per rispondere alla domanda scientifica. Nell' *appendice 7.2.* sono riportati tutti i quesiti delle reviews alla base della LG, lo scopo per il quale erano stati posti, le loro quattro "sfaccettature" e le parole chiave utilizzate per la ricerca della letteratura

Per tutti i quesiti della ricerca, è stato definito a priori un "form" per la estrazione dei dati (*VEDI appendice 7.2.*)

3.3. Strategia della ricerca della Letteratura.

La ricerca ha interessato il periodo che va dal 1.1.2004 al 31.12.2008. La ricerca è stata effettuata sul Database MEDLINE, utilizzando il Motore di Ricerca PubMed. Non si è ritenuto necessario valutare altri database a pagamento.

Sono state prese in considerazione le sole pubblicazioni editate a stampa e sottoposte a *peer review*, scritte in qualsiasi lingua (ma con almeno l'abstract in lingua inglese). Non sono stati considerati i lavori per i quali fosse disponibile il solo abstract.

Sono state prese in considerazione pubblicazioni antecedenti o successive alle date sopra riportate solo se di riconosciuta importanza nel mondo scientifico (*milestones*) o nel caso la ricerca della letteratura non abbia rilevato alcuna voce bibliografica compresa nel *range* di date sopra indicato.

Nella **tabella 3.-1** è riassunto il lavoro di identificazione ed utilizzo della letteratura. Nell' *appendice 7.2.* (*VEDI*) sono espressi in dettaglio questi dati.

Tabella 3.-1 sintesi della ricerca della Letteratura

identificati	15.806
scartati dal titolo	13.364
scartati dall' abstract	1.599
scartati dopo lettura del testo o compilazione dell' Extraction Form	113
usati	730
milestones	241

3.4. Qualità delle evidenze e forza delle raccomandazioni.

Il **Sistema Grade** ha il vantaggio di *tenere ben distinti i livelli di evidenza e la forza della raccomandazione*. Questi sono sempre stati fino ad ora automaticamente equiparati: una buona evidenza si sarebbe tradotta ovviamente in una buona raccomandazione. Viceversa con il sistema Grade si può anche avere una raccomandazione positiva basata solo su evidenze indirette o una raccomandazione contraria nonostante una buona evidenza di effetto. Ma soprattutto con il sistema GRADE si ha una esplicita e completa descrizione dei giudizi sottostanti [2-7].

Qualità delle evidenze

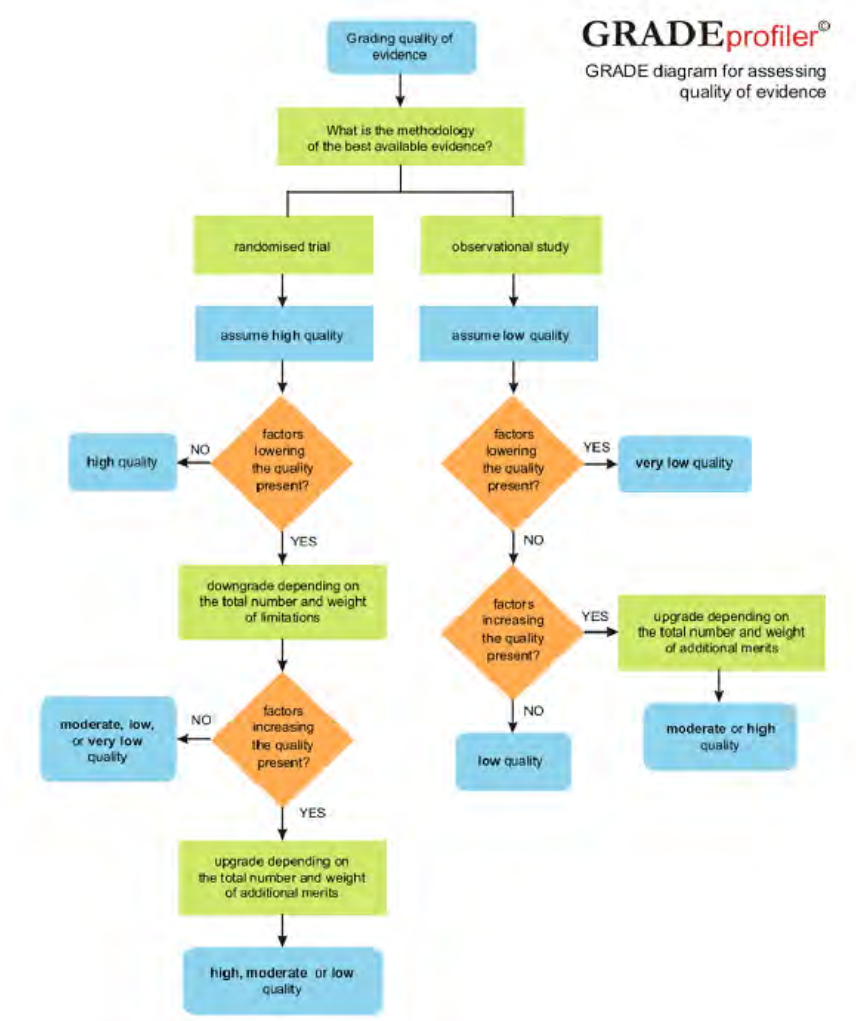
Il sistema GRADE classifica la qualità dell'evidenza in 4 categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**.

Gli **STUDI CLINICI RANDOMIZZATI** con disegno rigoroso e senza limitazioni metodologiche partono da un'**alta qualità di evidenza**, ma esistono delle condizioni che possono modificare verso il basso questo giudizio, come ad es. l'inadeguatezza del processo di randomizzazione, la mancanza di mascheramento (quando richiesto), eccessive perdite al follow-up, il non rispetto della *Intention To Treat*, ecc. {Tab.3.-2 e-3}

Viceversa gli **STUDI OSSERVAZIONALI** partono da una **bassa qualità di evidenza**, ma in presenza di stime ampie e consistenti dell'effetto è possibile modificare verso l'alto questo giudizio {Tab.3.-2 e -4}

In fase di sintesi di più evidenze rilevate per lo stesso outcome, nel caso gli effetti osservati vadano in direzioni opposte, verrà considerata come evidenza risultante la peggiore fra quelle osservate; nel caso in cui gli effetti osservati vadano nella stessa direzione, la migliore fra le evidenze osservate verrà considerata come evidenza risultante.

Tab. 3.-2. Diagramma per la determinazione della qualità dell'evidenza secondo il sistema GRADE



A seguire ciascuna evidenza (o di sintesi delle stesse) ne verrà sinteticamente indicata la qualità nella seguente forma:

Evidenza alta (High)	(GRADE H)
Evidenza moderata (Moderate)	(GRADE M)
Evidenza bassa (Low)	(GRADE L)
Evidenza molto bassa (Very Low)	(GRADE VL)

Tab.3.-3. Fattori che possono ridurre la qualità dell'evidenza

limiti degli studi	↓ 1 o 2 livelli
inconsistenza dei risultati	↓ 1 o 2 livelli
evidenza indiretta	↓ 1 o 2 livelli
imprecisione	↓ 1 o 2 livelli
storture nella relazione	↓ 1 o 2 livelli

Tab.3.-4. Fattori che possono incrementare la qualità dell'evidenza

grande impatto degli effetti	↑ 1 o 2 livelli
tutti i plausibili motivi di confusione che possono ridurre gli effetti osservati	↑ 1 livello
gradiente dose-risposta	↑ 1 livello

Forza della raccomandazione

La forza con la quale viene raccomandato un intervento riflette il grado in cui si può essere confidenti che i suoi effetti positivi superino quelli negativi. Anche se il bilancio fra gli effetti desiderabili ed indesiderabili è in realtà un continuum, il sistema GRADE classifica le raccomandazioni in maniera dicotomica, *forti* o *deboli* rispettivamente a favore o contro l'adozione di un intervento.

I punti che verranno considerati per decidere la forza di una raccomandazione sono:

- la qualità dell'evidenza,
- l'incertezza sul bilancio fra effetti desiderabili ed indesiderabili,
- l'incertezza o la variabilità nei valori e nelle preferenze dei pazienti,
- l'incertezza se l'intervento rappresenti un utilizzo saggio delle risorse.

In sede di sintesi delle raccomandazioni, verrà usata la forma “*si raccomanda...*” in caso di forte raccomandazione e “*si suggerisce...*” in caso di raccomandazione debole.

Studi analitici non randomizzati (studi caso-controllo e studi di coorte)

Un **giudizio di qualità** per tale tipo di studi epidemiologici può essere posto sulla base del numero di casi:controlli (esposti:non esposti):

molto bassa (50:50);
 bassa (100:100);
 moderata (150-200:150-200);
 alta (>200:>200).

La forza dell'evidenza potrà invece essere classificata in base all'effetto osservato in termini di OR (=Odd Ratio) o RR (= Relative Risk):

sostanziale aumento del rischio	$OR(RR) \geq 2.5;$
moderato aumento del rischio	$1.5 \leq OR(RR) < 2.5;$
debole aumento del rischio	$1.2 \leq OR(RR) < 1.5;$
nessuna associazione	$0.8 \leq OR(RR) < 1.2;$
debole diminuzione del rischio	$0.7 \leq OR(RR) < 0.8;$
moderata diminuzione del rischio	$0.4 \leq OR(RR) < 0.7;$
sostanziale diminuzione del rischio	$OR(RR) < 0.4.$

Altri fattori che concorrono alla forza dell'evidenza (credibilità) di un fattore di rischio sono: (a) modalità di validazione del questionario; (b) training delle intervistatrici; (c) metodologia statistica con gli aggiustamenti appropriati per le variabili di confondimento (bias).

Tab.3. -5. Note per la valutazione del GRADE degli studi epidemiologici caso-controllo e di coorte per numerosità e rischio.

N:N= n° di casi : n° di controlli (in caso di studi caso-controllo)
 oppure
 n° di esposti al fattore di rischio : n° di non esposti al fattore di rischio (in caso di studi di coorte).

N:N*				
>200:>200	<i>alto</i>	<i>alto</i>	<i>alto</i>	<i>alto</i>
150-200:150-200	<i>basso</i>	<i>moderato</i>	<i>moderato</i>	<i>alto</i>
100:100	<i>molto basso</i>	<i>basso</i>	<i>basso</i>	<i>moderato</i>
50:50	<i>molto basso</i>	<i>molto basso</i>	<i>molto basso</i>	<i>molto basso</i>
Rischio	$0.8 \leq RR < 1.2$	$1.2 \leq RR < 1.5$	$1.5 \leq RR < 2.5$	$RR \geq 2.5$
Protezione	$0.8 \leq RR < 1.2$	$0.7 \leq RR < 0.8$	$0.4 \leq RR < 0.7$	$RR < 0.4$
	Nessuna associazione	Debole associazione	Moderata associazione	Sostanziale associazione

La **valutazione complessiva** della forza dell'evidenza per studi di caso-controllo e di coorte potrà infine essere posta come da **Tab.3.-5**.

3.5. Consensus Conference

La convocazione di una Consensus Conference segue le metodologia di produzione delle LG di AURO.it, mutuata dalle indicazioni della FISM [10]. Nel corso del meeting si illustrano i dati acquisiti, si discutono i punti controversi rilevati in letteratura e le situazioni in cui è emersa una mancata corrispondenza tra evidenza scientifica e comportamento clinico corrente.

La conferenza si basa sul seguente schema metodologico:

- Presentazione del problema clinico
- Rilevazione interattiva dell'opinione dell'assemblea
- Presentazione delle evidenze scientifiche
- Discussione
- Votazione interattiva di consenso

La Consensus Conference di questa Auroline si è tenuta a Fiuggi nei giorni 8 e 9 maggio 2009 e ha visto la partecipazione di 122 delegati: urologi, radioterapisti, oncologi medici, radiologi, medici di medicina generale, epidemiologi e metodologi. Nell'**appendice 7.4. (VEDI)** sono riportati i risultati delle conferenza con le votazioni di consenso.

3.6. Revisione del testo

Per alcuni capitoli delle linee guida che potevano presentare punti controversi, la Commissione ha ritenuto necessaria una ulteriore revisione da parte di cultori della materia non direttamente coinvolti nella stesura dei testi e delle raccomandazioni.

Tali "peer review" sono state assegnate a personalità riconosciute come esperti del campo e che ricoprono, o hanno ricoperto, importanti incarichi in società scientifiche urologiche. I revisori, che hanno partecipato ai lavori a titolo personale, e gli argomenti da loro rivisti sono specificati nell'**appendice 7.1. (VEDI)**.

3.7. Conflitto d'interessi

La Consensus Conference si è svolta a porte aperte ed è stata data ampia comunicazione attraverso gli organi di AURO.it in particolare la rivista ufficiale Auronews e il sito www.auro.it.

I membri della commissione non hanno percepito alcun compenso per l'impegno dedicato alla produzione della Linea Guida. Dichiarano altresì che nel periodo interessato dai lavori hanno ricevuto contributi economici per la partecipazione a studi clinici o a congressi medici, per la stesura di articoli scientifici o per relazioni a congressi medici.

I MMG che hanno partecipato alla stesura delle LG dichiarano di non aver avuto alcun rapporto economico con ditte farmaceutiche..

3.8. Summary of the methodology

The guidelines are based on scientific evidence in order to develop an Evidence-Based Clinical Guideline and were drafted conforming to explicit and rigorous methods, as well as the indications of the Centre for Reviews and Dissemination of the University of York (for systematic reviews) [1] and the Conference on Guideline Standardization [8]. The *Level of Evidence* and the *Grade of the Recommendations* were established using the GRADE system [2-7].

The multidisciplinary Guideline Panel was composed of urologists, medical oncologists, radiotherapists, general practitioners, radiologists, epidemiologists and methodologists (*See 7.1.*). The panel approved a review protocol (*See 7.2.*), the review questions (*See 7.3.*), the facets (populations, interventions, outcomes and acceptable study designs) and the key words. A structured review of the literature was performed searching the MEDLINE database from January 1st 2004 to December 31th 2008. The milestone papers published before January 2004 were accepted for analysis. 15,806 references were identified, 1,940 retrieved, 1,712 eliminated specifying the reason for their elimination and 971 included in the analysis, as well as 241 milestones. The searching and selection processes were documented and retained. No formal quality measures were used, but every panellist assessed the internal and external validity of the retrieved studies and the methodologists supervised the analysis on request. An extraction form (*See 7.2.*) was developed for every scientific question. Data were synthesized by combining the results of hierarchically equal studies.

The GRADE system keeps strictly separated the quality (i.e. the level) of evidence and the grade of recommendation, giving an explicit and complete description of the judgement when there is a discrepancy between the quality of evidence and the given grade. The quality of evidence is classified in four grades: High, Moderate, Low and Very Low (*See the yellow highlight at bottom of page 48*). The algorithm to identify the grade

Table 3.-6 factors that can change the quality of evidence

Factors that can reduce the quality of evidence

- Study limitations [↓ 1 or 2 levels]
- Inconsistency of results [↓ 1 or 2 levels]
- Indirectness of evidence [↓ 1 or 2 levels]
- Imprecision [↓ 1 or 2 levels]
- Reporting bias [↓ 1 or 2 levels]

Factors that can increase the quality of evidence

- Large magnitude of effect [↑ 1 or 2 levels]
- All plausible confounding would reduce observed effect [↑ 1 level]
- Dose-response gradient [↑ 1 level]

level is shown {Tab. 3.-2.} The grade of recommendation can be strong or weak according to the quality of evidence and to the uncertainty of the balance between the desirable and undesirable effects, patient's preference and the wise use of resources: The Tab 3.-6 shows the factors that can reduce or increase the quality of evidence.

A Consensus Conference held in Fiuggi the 8th and 9th of May 2009 to discuss the discrepancies between the scientific evidence and the clinical practice, was attended by 122 delegates of various specialities (urologists, medical oncologists, radiotherapists, general practitioners, radiologists, epidemiologists and methodologists).

Conflict of interest. During the drafting of the guidelines, the panellists received grants for clinical studies, attendance to congresses and/or lectures.

Bibliografia *References*

1. AA.VV. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's 3. guidance for those carrying out or commissioning reviews, 2nd edition. www.york.ac.uk/inst/crd
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, Schünemann H J and for the GRADE . GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strengths of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, Schünemann H J and for the GRADE. What is "quality of evidence" and why is it important for the clinicians ? BMJ 2008;336:995-998.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Pablo Alonso-Coello, Schünemann H J and for the GRADE. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;1049-1051.
5. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Patrick Bossuyt P, Guyatt GH and for the GRADE. Grading quality of evidence and strengths of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008;336:1106-1110.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ and for the GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008;336:1170-1173.

7. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744
8. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM: 4. Standardized Reporting of Clinical Practice Guidelines: A Proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493-498. www.annals.org
9. Bianchi P, Carini M, Gallucci M, De Angelis M, Mandressi A, Masala A, Tasca A, Trinchieri A. 1a AURonline, Linee guida per la calcolosi urinaria. www.auro.it/lgl.pdf, accesso 15 aprile 2004
10. Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM. "Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico". *QA*, 1996; 7: 77-95
11. Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico. Come produrre, 1. diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. 2002, aggiornamento 2004. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf

The slide features two large, solid magenta shapes. The top shape is a parallelogram-like form that tapers towards the right, and the bottom shape is a larger parallelogram-like form that tapers towards the left. They are positioned on the left and right sides of the slide, framing the central text.

4. Epidemiologia e fattori di rischio

4.1. Incidenza e mortalità

Il cancro della vescica è al 9° posto tra i tumori più frequenti negli uomini, con 273.858 nuovi casi/anno e 108.310 morti/anno nel mondo. Nelle donne, invece, il tumore della vescica è considerevolmente inferiore, con 82.699 nuovi casi/anno e 36.699 morti/anno nel mondo [1] (H). In generale, i tassi di incidenza per tumore della vescica sono più elevati nei paesi industrializzati (e.g., nord America, Australia, Europa occidentale), mentre sono più bassi nei paesi orientali e nei paesi in via di sviluppo. Tra i paesi del nord e sud Europa, l'Italia è al 2° posto dopo la Spagna con i più alti tassi di incidenza (tassi aggiustati per età sulla popolazione mondiale), rispettivamente di 29,8/100.000 uomini e 4,7/100.000 donne [1] (H).

Lo studio della mortalità per cancro della vescica (1970-2004), relativa a 27 paesi dell'Unione Europea, ha mostrato trend stabili in entrambi i sessi nel periodo 1980-1990, con tassi di mortalità di 7,0/100.000 uomini e 1,5/100.000 donne, che successivamente sono andati diminuendo del 16% e 12% rispettivamente negli uomini e nelle donne, raggiungendo, all'inizio del 2000, valori di mortalità di 6,0/100.000 uomini e 1,3/100.000 donne [2] (H).

Nel rapporto 2006 sull'incidenza e mortalità per i tumori in Italia (1998-2002), il tumore della vescica è risultato al 4° posto negli uomini, con il 9% del totale delle diagnosi tumorali, mentre nelle donne è all'11° posto con il 2,7%. In termini di mortalità ha rappresentato il 4,5% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e 1,7% nelle donne [3] (H). I tassi di incidenza (calcolati sulla popolazione standard europea), sono di 70,7 casi di tumore della vescica per 100.000 uomini e 16,3 casi per 100.000 donne, per un totale di 15.987 nuovi casi negli uomini e 3.326 nelle donne. Mentre, per quanto riguarda la mortalità, nel 2002 ci sono stati 4.158 decessi negli uomini e 1.080 nelle donne. L'analisi dei tassi di incidenza, nel periodo 1998-2002, ha mostrato una certa omogeneità con un rapporto fra i valori più alti e quelli più bassi inferiore a 2. Inoltre, nel nostro paese, il tasso di incidenza, dopo una prima fase di crescita fino a metà degli anni novanta, sembra essersi stabilizzato, mentre il tasso di mortalità è in costante diminuzione [3] (H). Ciò nonostante, essendo l'Italia uno tra i paesi Europei con il più elevato tasso di incidenza e tenuto conto del progressivo invecchiamento della popolazione, ci dovremmo aspettare un aumento dei casi di tumore della vescica nei prossimi anni.

4.2. Fattori di rischio

Fumo di sigaretta, sigari, pipa e fumo passivo

In questi ultimi 40 anni molti studi epidemiologici (e.g., caso-controllo e coorte) e revisioni della letteratura scientifica (e.g., meta e pooled analisi) hanno mostrato che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di cancro della vescica. In una meta-analisi di 43 lavori pubblicati nel periodo 1968-1998 (35 caso-controllo e 8 coorte), Zeegers et al (2000) [4] (H) hanno stimato un rischio di tumore delle vescica 3-volte più alto tra i fumatori di sigaretta rispetto ai mai fumatori. In confronto ai mai fumatori, il rischio (odds ratio, OR), aggiustato per età e sesso, per i fumatori era $OR=3,33$ (95% intervallo di confidenza, IC: 2,63-4,21) e per gli ex-fumatori era $OR=1,98$ (95% IC: 1,72-2,29). Inoltre, gli autori, hanno trovato un effetto dose-risposta sia per il numero di sigarette fumate ($OR=2,04$ per <20 sigarette/die e $OR=3,15$ per ≥ 20 sigarette/die), sia per gli anni di fumo ($OR=2,13$ per >20 anni di fumo). Per contro, l'età di inizio e gli anni di cessazione dell'abitudine al fumo erano inversamente associati con il rischio di cancro della vescica. I dati più recenti della letteratura scientifica, 3 studi caso-controllo [5 (H); 6 (H); 7 (H)], 6 studi di coorte [8 (M); 9 (M); 10 (H); 11 (H); 12 (H); 13 (M)] e 3 studi di pooled analisi [14 (H); 15 (M); 16 (H)], hanno evidenziato come i fumatori hanno un rischio 2-3 volte superiore di avere un tumore della vescica in confronto ai mai fumatori. Questo rischio è presente in entrambi i sessi anche se negli uomini è più elevato. In tutti gli studi il rischio aumenta con l'aumentare del numero di sigarette fumate al giorno, con una stima del rischio di 2,0 per i moderati fumatori (10-15 sigarette/die) e 5,0 per forti fumatori (≥ 20 sigarette/die) rispetto ai mai fumatori. Inoltre, il rischio aumenta con il numero di anni di fumo. Il rischio stimato per i soggetti che hanno fumato per ≥ 40 anni varia tra 1,5 e 3,4 [7 (H); 12 (H); 13 (M)] e tra 4,5 e 5,8 [5 (H); 6 (H); 10 (H); 14 (H); 15 (M); 16 (H)].

Cessazione del fumo: La cessazione del fumo di sigaretta risulta associata con una riduzione del 30-60% di rischio di cancro della vescica [17] (H). I dati più recenti della letteratura scientifica, 3 studi [6 (H); 12 (H); 16 (H)] su 6 studi [5 (H); 6 (H); 10 (H); 12 (H); 13 (M); 16 (H)] hanno mostrato un trend significativo nella riduzione del rischio con gli anni di cessazione dal fumo. Tuttavia questo continuo declino del rischio non sembra ritornare al livello del rischio dei mai fumatori anche dopo 20-25 anni dalla cessazione.

Pipa/sigari: L'evidenza di una associazione tra il tumore della vescica e il fumo di sigari e/o di pipa è nella maggior parte degli studi debole [17] (H). I dati più recenti della letteratura scientifica, uno studio riportava un rischio significativo per fumatori di sola pipa ($OR=1,9$; 95% IC: 1,2-3,1) e solo sigari ($OR=2,3$; 95% IC: 1,6-3,5) [15] (M).

Fumo passivo/fumo ambientale: Pochi sono gli studi che hanno trovato un'associazione tra fumo passivo e cancro della vescica. Tra questi, 2 [18 (H); 19 (H)] hanno riportato un piccolo incremento di rischio per i soggetti esposti a fumo passivo (e.g., del coniuge, del

genitore durante l'infanzia, nell'ambiente di lavoro) rispetto ai soggetti non esposti (OR tra 0,6 e 1,6). I dati più recenti della letteratura scientifica, 2 studi caso-controllo [20 (M); 5 (H)] e 2 studi di coorte [9 (M); 10 (H)] hanno riportato un rischio elevato per i soggetti mai fumatori che sono stati esposti loro malgrado al fumo dei genitori durante l'infanzia (OR: 2,02 e 5,48 rispettivamente per Bjerregaard et al, 2006 [10] (H) e Jiang et al, 2007-a [20] (M)), al fumo del coniuge (OR=3,0; Alberg et al, 2007 [9] (M)), e durante gli anni di lavoro con colleghi fumatori (OR=3,3 per >24 anni di esposizione; Samanic et al, 2006 [5] (H)).

Meccanismo : Il preciso meccanismo con il quale il fumo di sigaretta può causare il tumore della vescica non è stato del tutto chiarito. Tuttavia, il rischio di tumore è da attribuirsi al grande numero di sostanze cancerogene contenute nel fumo [17] (H). Le amine aromatiche, in particolare la 2-Naftilamina e il 4-aminobifenile sono indicati come i due principali agenti eziologici specifici. In aggiunta all'effetto di cancerogenesi nella vescica dei vari componenti del fumo di sigaretta, il fumo favorisce la proliferazione cellulare con un incremento della iperplasia dell'epitelio vescicale [21] (H).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di non fumare, di non provare a farlo e di smettere il prima possibile se si fuma.

C'è una convincente evidenza che il fumo di sigaretta aumenti il rischio di cancro della vescica. E' stato stimato che il fumo di sigaretta sia responsabile di circa 1/3 dei tumori della vescica negli uomini e di circa 1/4 nelle donne.

Consumo di acqua, alcool, caffè e tè Clorurazione dell'acqua

Un'associazione tra i composti chimici che si formano attraverso la clorurazione dell'acqua (e.g., negli acquedotti e nelle piscine) (Disinfection by-products, DBPs) e rischio di cancro della vescica era nota fin dagli anni '80 [22] (H). Tra questi DBP ci sono i triallometani (THM: cloroformio, bromodichlorometano, dibromoclorometano), sostanze con evidente effetto cancerogeno e genotossico. I THM sono assorbiti attraverso l'ingestione, l'inalazione e il contatto con la pelle. In uno studio condotto dal National Cancer Institute in 10 aree degli Stati Uniti, il rischio di cancro della vescica aumentava con la quantità di acqua di rubinetto utilizzata per preparare le bevande [23] (H). Tra i soggetti la cui abitazione era stata servita con acqua clorurata da almeno 60 anni, quelli con alti consumi di acqua di rubinetto avevano un rischio relativo stimato di 2,0 di avere un tumore della vescica rispetto ai soggetti con bassi consumi [23] (H). I dati più recenti della letteratura scientifica, uno studio caso-controllo [24] (H), uno studio di meta analisi [25] (H) e uno di pooled analisi [26] (H) hanno trovato una associazione positiva tra consumi di acqua sottoposta a clorurazione e rischio di tumore della vescica. Nello studio caso-controllo condotto in 5 aree della Spagna, negli uomini, il rischio per elevate esposizioni (esposizione media residenziale) a THM (>50 µ/L) rispetto a basse esposizioni (≤8 µ/L) era di 2,53 (95% IC: 1,23-5,10). Nessun aumento di rischio è stato invece osservato nelle donne. Nello studio di meta-analisi in cui erano stati analizzati i risultati di 6 studi caso-

controllo e di 2 studi di coorte, il rischio relativo combinato per lunghi periodi di consumo di acqua clorurata era di 1,4. Similmente, i risultati della pooled analisi di 6 studi caso-controllo hanno mostrato un incremento di rischio con il crescere dell'esposizione a THM, con un rischio relativo di 1,44 per gli uomini esposti (esposizione media residenziale) a più di 50µ/L; nessun rischio è stato trovato nelle donne.

Consumo totale di liquidi (e.g., acqua, latte, caffè, vino, succhi ed altre bibite)

Ancora controversa è l'azione del consumo totale di liquidi sul rischio o protezione dal tumore della vescica. Precedenti lavori pubblicati hanno mostrato risultati inconsistenti. I dati più recenti della letteratura scientifica, uno studio caso-controllo [27] (H) ed uno studio di pooled analisi [28] (H), hanno trovato risultati opposti. Nello studio di Michaud et al (2007) [27] (H) è stata trovata una diminuzione del rischio di tumore (solo negli uomini) con l'aumentare del consumo di liquidi; l'OR per il quintile più alto di consumo versus il quintile più basso era 0,62 (95% IC: 0,40-0,95) con un trend significativo (p-trend=0,05). Viceversa, nella meta analisi di Villanueva et al (2007) [24] (H) è stato trovato un aumento di rischio di tumore (solo negli uomini) per alti consumi di liquidi (>3,5 L/die) versus bassi consumi ($\leq$ 2 L/die): OR=1,33 (95% IC: 1,12-1,58), con un trend significativo (p-trend<0,001).

Consumo di alcool

Molti studi, che hanno valutato il consumo di bevande alcoliche come fattore di rischio per il tumore della vescica, non hanno trovato nessuna associazione positiva. I dati più recenti della letteratura scientifica, 2 studi caso-controllo [29 (H); 30 (H)] e 2 studi di coorte [31 (M); 32 (H)] hanno analizzato l'associazione tra alcool e rischio per questo tumore. Nello studio di Jiang et al (2007-b) [29] (H) è stata trovata una diminuzione del rischio per alti consumi di alcol (>4 drink/die) versus bassi consumi (<1 drink/die): OR=0,68 (95% IC: 0,52-0,90) (uomini e donne assieme). Viceversa, nessuna associazione è emersa nello studio di Pelucchi et al (2002) [30] (H). Allo stesso modo anche dai risultati dei 2 studi di coorte non si osserva nessuna associazione [31 (M); 32 (H)].

Consumo di caffè

Il ruolo del consumo di caffè nell'eziologia del tumore della vescica è stato esaminato in molti studi epidemiologici. Nel 1991, un gruppo di lavoro dell'International Agency for Research on Cancer [33] (H) ha concluso che il consumo di caffè è un possibile cancerogeno per la vescica umana; tuttavia, la possibilità che questo sia dovuto a fattori di confondimento (e.g., fumo di sigarette) non poteva essere esclusa. Nel 1997, sette anni più tardi, una nuova revisione dei lavori scientifici pubblicati sullo stesso tema, patrocinata dal World Cancer Research Found e dall'American Institute for Cancer Research (WCRF-AICR) [34] (H), ha concluso che il caffè potrebbe aumentare il rischio di tumore a quantità elevate di consumo ($\geq$ 7 tazze di caffè/die). Tuttavia, l'effetto residuo di confondimento del fumo di sigaretta, una abitudine strettamente legata al consumo di caffè e al rischio di tumore della vescica, introduce una delle maggiori difficoltà nella valutazione del consumo di caffè come fattore di rischio indipendente. Nel 2007, una nuova revisione dei dati, sempre patrocinata dal WCRF [35] (H), non associa nessun rischio di cancro della

vescica al consumo di caffè. I dati più recenti della letteratura scientifica, uno studio caso-controllo [36] (H), uno studio di coorte [37] (H) e 2 studi di pooled analisi [28 (H); 38 (H)] hanno analizzato l'associazione tra consumo di caffè e rischio di tumore della vescica. Nello studio di De Stefani et al (2007) [36] (H) è stato trovato un incremento del rischio di tumore della vescica per elevati consumi di caffè (≥ 7 tazze/die) versus nessun consumo: OR=2,1 (95% IC: 1,2-3,6) con un trend significativo (p -trend<0,01). Risultati contrastanti sono emersi dallo studio di coorte di Zeegers et al (2001-b) [37] (H), dove negli uomini si è osservato un incremento di rischio, ma non significativo, per consumi di caffè di 4-<6, 6-<7, ≥ 7 tazze/die versus <4 tazze/die rispettivamente di ORs: 0.96, 1.19 e 1.25. Per contro nelle donne si è osservato un effetto protettivo per consumi di caffè di 4-<5, ≥ 5 tazze/die versus 3-<4 tazze/die rispettivamente di ORs: 0.44 e 0.37 (p -trend<0.01).

Nello studio di pooled analisi di Villanueva et al (2006) [28] (H), che ha utilizzato i dati di 6 studi caso-controllo condotti in 5 paesi diversi (Italia, Canada, Finlandia, Francia e USA), è stato trovato un aumento di rischio significativo per consumi elevati di caffè >5 tazze/die versus ≤ 5 tazze/die negli uomini (OR=1,23; 95% IC: 1,05-1,44), ma nessun effetto nelle donne (OR=1,31; 95% IC: 0,99-1,74). Per contro, nessuna relazione significativa è emersa nello studio di pooled analisi di Sala et al (2000) [38] (H), che ha utilizzato i dati di 10 studi caso-controllo condotti in 6 paesi europei. Gli autori hanno osservato un aumento di rischio, ma non significativo, per alti consumi di caffè ≥ 10 tazze/die versus nessun consumo di OR=1,8 (95% IC: 0,7-4,3) negli uomini e OR=2,0 (95% IC: 0,9-4,4) nelle donne. Tutti i rischi di questi studi erano stati aggiustati anche per l'abitudine al fumo dei soggetti.

Consumo di tè

Nell'ultima revisione dei dati della letteratura concernente i cibi, la nutrizione, l'attività fisica e la prevenzione del cancro del WCRF-AICR [35] (H) il consumo di tè non è associato al rischio di tumore della vescica. I dati più recenti della letteratura scientifica, 2 studi [37 (H); 36 (H)] hanno riportato risultati contrastanti. Nello studio di coorte di Zeegers et al (2001-b) [37] (H) è stata trovata una diminuzione del rischio con elevati consumi di tè >5 tazze/die versus nessun consumo: OR=0,93 (95% IC: 0,66-1,30) con un trend significativo (p <0,001). Viceversa, nello studio caso-controllo di De Stefani et al (2007) [36] (H) è stato trovato un aumento di rischio per elevati consumi di tè ≥ 7 tazze/die versus nessun consumo: OR=4,1 (95% IC: 1,7-9,9) con un p -trend <0,01.

Meccanismo : Prolungata esposizione delle cellule epiteliali della vescica alle sostanze cancerogene che si trovano nelle urine.

RACCOMANDAZIONI

**Non sono
possibili
raccoman-
dazioni**

Non c'è evidenza di associazione tra consumi di bevande alcoliche e rischio di tumore della vescica. Non c'è evidenza di associazione tra consumo di caffè e rischio di cancro della vescica, anche se una associazione modesta resta aperta a discussione, pur in assenza di una relazione dose-rischio. Non c'è evidenza di associazione tra consumo di tè e rischio di cancro della vescica.

Consumo di frutta, verdura, vitamine (A, C, E e folati) e selenio

Nell'ultima revisione sui fattori di rischio legati soprattutto alla dieta, attività fisica ed obesità per i tumori del WCRF-AICR [35] (H), i ricercatori hanno concluso che le evidenze scientifiche di una associazione tra consumo di frutta, verdura, vitamine A, C, E, folati, selenio e tumore della vescica sono limitate. I dati più recenti della letteratura scientifica, 9 studi caso-controllo [39 (H); 40 (M); 41 (M); 42 (L); 43 (M); 44 (M); 45 (M); 46 (H); 47 (H)] e 5 studi di coorte [48 (H); 49 (L); 50 (H); 51 (M); 52 (H)] hanno trovato che:

Consumo di frutta

Su 7 studi che hanno confrontato alti consumi di frutta versus bassi consumi: 3 studi [41 (M); 43 (M); 47 (H)] hanno osservato una riduzione significativa del rischio di tumore della vescica del 10%-30%; 4 studi, invece, non hanno trovato evidenze significative [40 (M); 46 (H); 48 (H); 50 (H)].

Consumo di verdura

Su 9 studi che hanno confrontato alti consumi di diversi tipi verdura versus bassi consumi, 6 studi hanno osservato una riduzione significativa del rischio di tumore della vescica stimata del 40-70% [39 (H) per crucifere; 40 (M) per vegetali-gialli; 45 (M) per cavolo e carote; 46 (H) per legumi; 47 (H) per vegetali-verdi; [50] (H) per crucifere]; 3 studi, invece, non hanno trovato associazione [46 (H) per crucifere ed insalata; 47 (H) per crucifere; 48 (H) per vegetali].

Consumo di vitamine e folati

Su 13 studi che hanno confrontato alti consumi di vitamine contenute in vari alimenti versus bassi consumi, 7 hanno trovato una riduzione significativa del rischio di tumore della vescica stimata del 40-70% [40 (M) per folati, vit-B12-B6, retinolo; 42 (L) per luteina, α - β -carotene, zeaxantina, β -criptoxantina; 44 (M) per selenio; 47 (H) per α - β -Carotene, luteina-zeaxantina, licopene, vit-C; 49 (L) per luteina+zeaxantina, α -carotene; 51 (M) per vit-C, β -criptoxantine; 52 (H) per vit-E]; 6 studi, invece, non hanno trovato associazione [46 (H) per carotenoidi; 49 (L) per α - β -carotene, β -criptoxantine, luteina/zeaxantina, licopene, vit-A-C-E, folati; 49 (L) per α -criptoxantine, β -criptoxantine, β -carotene, retinolo; 50 (H) per α - β -carotene, Luteina/Zeaxantina, β -criptoxantine, vit-A-C-E, folati; 51 (M) per retinolo, vit-E, folati, α - β -Carotene, luteina, licopene; 52 (H) per vit-C, vit-B1-B2-B6-B12, niacina, vit-A, vit-D, vit-K].

Selenio nel plasma

Pochi sono gli studi che hanno investigato l'associazione tra selenio contenuto nel plasma o nelle unghie dei soggetti e tumore della vescica. Quattro studi, 2 caso-controllo [53 (H); 54 (H)] e 2 di coorte [55 (H); 56 (H)], hanno trovato un'associazione inversa tra

la quantità di selenio presente nei soggetti e rischio di cancro ($RR \leq 0,3$). I dati più recenti della letteratura scientifica, uno studio caso-controllo [44] (M) e uno studio di coorte [51] (M) hanno trovato una associazione inversa tra alti livelli di selenio nel plasma e nelle unghie e rischio di tumore della vescica. In particolare, Kellen et al (2006-b) [44] (M), hanno trovato che soggetti con alti livelli di selenio nel plasma ($\geq 96 \mu/L$) versus bassi livelli ($< 82 \mu/L$) hanno una riduzione del rischio di tumore della vescica: $OR=0,30$ (95% IC: 0,17-0,52) con un trend significativo ($p<0,001$). Un risultato analogo è stato trovato nello studio di Zeegers et al (2001-c) [51] (M); gli autori hanno messo in evidenza che i soggetti con alti livelli di selenio nelle unghie ($>0,630 \mu g/g$) versus bassi livelli ($\leq 0,483 \mu g/g$) hanno un rischio minore: $OR=0,67$ (95% IC: 0,46-0,97) con un trend significativo ($p<0,01$).

Meccanismo : Ci sono molti componenti della frutta e della verdura che potrebbero influenzare il rischio di tumore della vescica. Alcuni possibili meccanismi anti-carcinogenesi sono: effetti antiossidanti, effetti sulla proliferazione cellulare, aumento dell'attività di enzimi che detossificano i cancerogeni, blocco della formazione di nitrosamine, preservazione dell'integrità della matrice cellulare, effetti sulla metilazione del DNA, aumento dell'apoptosi delle cellule del cancro e diminuzione della proliferazione cellulare [57] (H). Il retinolo è la forma fisiologicamente attiva della vitamina A e può derivare da alcuni carotenoidi. I carotenoidi sono noti per le loro proprietà antiossidanti e possono inibire la cancerogenesi prevenendo il danno del DNA indotto dai radicali liberi. La vitamina C è generalmente conosciuta per le sue capacità antiossidanti e le sue abilità nel prevenire la formazione di nitrosamine e altri composti N-nitroso [58] (H). Molte ipotesi sono state proposte per spiegare l'inibizione della cancerogenesi da parte del selenio: effetti sul sistema endocrino ed immune, inibizione della sintesi proteica e inibizione della crescita tumorale [59] (H).

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di consumare almeno 3-4 porzioni di verdura al giorno.

C'è una convincente evidenza di una riduzione del rischio di tumore della vescica per consumi elevati di verdura.
C'è una debole evidenza che alti livelli di selenio nel plasma riducano il rischio di tumore della vescica.
C'è una debole evidenza di una riduzione del rischio di tumore della vescica per consumi elevati di frutta.
Non c'è evidenza di una riduzione del rischio di tumore della vescica per le vitamine (vit A, vit C, carotenoidi), anche se ci potrebbe essere una plausibilità biologica (e.g., azione antiossidante, inibizione della cancerogenesi).

Consumo di analgesici

Un consumo eccessivo di analgesici contenenti fenacetina è stato associato ai tumori delle pelvi renali, dell'uretere e della vescica da una serie di studi scientifici [60] (H). Dal 1979 al 2000, ci sono stati 6 studi epidemiologici di tipo caso-controllo in cui si è valutata la relazione tra uso di fenacetina e rischio di tumore della vescica [61 (H); 62 (H); 63 (H); 64 (H); 65 (H); 66 (H)] questi studi hanno riportato un rischio relativo che va da 1,5 a 6,5. Viceversa, nessuna associazione tra fenacetina e cancro della vescica è stata

osservata nello studio di Pommer et al (1999) [66] (H). Ulteriori studi per chiarire questa relazione non sono possibili perché la maggior parte dei paesi occidentali non ha più permesso la vendita di questo tipo di farmaco.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)

L'effetto dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sul rischio di cancro della vescica è stato esaminato soltanto in due studi epidemiologici a dispetto dell'evidenza sperimentale che diverse classi di FANS sono potenti inibitori del cancro chimicamente indotto. Questi due studi hanno riportato una riduzione del rischio (OR da 0,6 a 0,7). Tuttavia lo studio di Pommer et al (1999) [66] (H) non ha trovato una associazione inversa tra l'uso eccessivo di aspirina per tutta la vita con la diminuzione del rischio. I dati più recenti della letteratura scientifica, 2 studi caso-controllo [67 (H); 68 (H)] hanno analizzato l'associazione tra FANS, aspirina, fenacetina e tumore della vescica. Entrambi gli studi hanno trovato una associazione inversa con il rischio di tumore nei soggetti che hanno utilizzato dei farmaci FANS versus nessun uso, con un OR=0,6 (95% IC: 0,4-0,9) e OR=0,4 (95% IC: 0,2-0,9) rispettivamente nello studio di Fortunaty et al (2007) [67] (H) e Fortunaty et al, (2006) [68] (H). Inoltre, Fortunaty et al (2007) [67] (H) hanno trovato che anche il trattamento con aspirina aveva un effetto protettivo sul rischio di tumore della vescica (OR=0,6; 95% IC: 0,4-0,9), mentre il trattamento con analgesici contenenti fenacetina aumentava il rischio (OR=2,2; 95% IC: 1,3-1,8).

Meccanismo: L'aspirina e altri FANS sono inibitori della ciclo-ossigenasi (COX) e probabilmente hanno target diversi di azione (es. NF kappa B inibitore) che possono influenzare l'insorgenza del cancro [69] (H). L'enzima COX-2 è sovra-espresso nella maggior parte dei tumori della vescica [70] (H); esso è l'isoenzima indotto che si pensa promuovere la cancerogenesi attraverso l'induzione di stimoli anti apoptotici, pro angiogenetici e attraverso il coinvolgimento del gene soppressore TP53.

RACCOMANDAZIONI	
Si raccomanda di non usare la fenacetina	C'è una forte evidenza di aumento del rischio di tumore della vescica per trattamenti prolungati con analgesici contenenti fenacetina.

Occupazione

Sebbene più di 40 differenti occupazioni sono state associate con un elevato rischio di tumore della vescica, le evidenze per molte occupazioni sono ancora poco chiare [71] (H). I risultati per molte occupazioni sono inconsistenti e basati su un piccolo numero di soggetti esposti, con un rischio relativo di tumore della vescica inferiore a 2. Forti prove di aumento di rischio sono evidenti per pochi gruppi occupazionali. Questi includono imbianchini, macchinisti, meccanici, lavoratori dell'alluminio, lavoratori dell'industria tessile, lavoratori della gomma, parrucchieri, addetti ai trasporti, addetti alle tintorie e ai servizi [72 (H); 73 (H)]. Queste occupazioni possono riflettere una pregressa

esposizione a sostanze chimiche (e.g., benzidina, amine aromatiche) il cui utilizzo è stato drasticamente controllato e ridotto dalla metà degli anni '50 in poi. Viceversa, l'eccesso di rischio che è stato osservato tra gli impiegati è stato collegato al cambiamento dei fattori socio-economici e allo stile di vita, piuttosto che ad una esposizione occupazionale. Poche sono le sostanze ritenute cancerogene per la vescica a livello occupazionale, tra queste ci sono le amine aromatiche come la β -naftilamina e la benzidina. Per alcune altre, come gli idrocarburi policiclici aromatici e i prodotti di combustione dei motori diesel, vi è solo una debole evidenza. Altre esposizioni occupazionali considerate dall'IARC includono 4-aminobifenile, tetracloroetilene e benzopirene. I dati più recenti della letteratura scientifica, 5 studi caso-controllo [74 (H); 75 (M); 76 (H); 77 (H); 78 (M)], 3 studi di coorte [79 (M); 80 (M); 81 (M)] e 1 studio di pooled analysis [82 (H)], hanno analizzato il tipo di occupazione con il rischio di tumore della vescica. L'analisi di questi dati ha evidenziato occupazioni, professioni dell'industria e dei servizi, con valori di rischio differenti. In particolare si sono osservati valori di rischio: (H) tra >1 e $\leq 2,0$ negli addetti al trasporto/macchinisti, meccanici e/o riparatori [74] (H); minatori, meccanici, infermiere [78] (M); (L) tra $>2,0$ e $\leq 3,0$ negli addetti alla tipografia/stampa, supervisori di produzione, addetti alla pulizia [74] (H); addetti alle vendite/servizi di base, aiutanti domestiche/pulitrici e lavandaie/stiratrici [76] (H); cassiere, addetti alla cucina/preparazione del cibo [77] (H); (c) tra $>3,0$ e $\leq 4,0$ negli addetti ai servizi di elettricità/gas, addetti ai servizi hotels/pensioni [74] (H); cucitrici a macchina [75] (M); parrucchieri [78] (M); (d) rischi $>4,0$ negli operatori di macchina per lavorazione metallo/plastica [77] (H); addetti all'industria meccanica e della stampa [74] (H); parrucchieri/addetti ai saloni di bellezza [75] (M). Nello studio coorte di Ji et al (2005) [79] (M), le informazioni di 1.644.958 maschi, occupati dal 1960, identificati attraverso il Registro Amministrativo Statistico delle Famiglie Svedesi, sono state incrociate con i dati del Registro Tumori delle famiglie Svedesi del 1970. Nel periodo 1960-1979, si sono verificati 24.041 casi di tumore (tutti i tipi). I **tassi di incidenza standardizzati (= SIR)** aggiustati per sesso, età, periodo coorte e abitudine al fumo (calcolata a priori in base ai dati pubblicati dall'IARC, 2004), hanno mostrato come non vi era un aumento di rischio significativo per il tumore della vescica tra le occupazioni con una presunta esposizione a sostanze chimiche. Viceversa, gli autori hanno trovato un significativo aumento di tumore della vescica tra gli addetti alle occupazioni che non prevedevano esposizioni occupazionali a sostanze chimiche, tra queste medici (SIR=1,29; 95% IC: 1,06-1,53), amministratori/manager (SIR=1,07; 95% IC: 1,00-1,13), impiegati (SIR=1,11; 95% IC: 1,05-1,18) e agenti di commercio (SIR=1,10; 95% IC: 1,04-1,15). In questi ultimi anni professioni come addetti ai servizi, agenti di commercio, impiegati/commissi e medici hanno evidenziato un aumento dei tassi di incidenza del tumore della vescica. La non sottovalutazione dei sintomi da parte di questi soggetti, un più facile accesso alle strutture diagnostiche, facilitando la diagnosi di tumori relativamente benigni, possono spiegare alcuni di questi elevati rischi. Tuttavia, il tipo di lavoro sedentario può essere rilevante per impiegati, amministratori e manager. In particolare, l'assenza di attività fisica può aumentare la ritenzione urinaria e un aumento del volume urinario, che può portare ad un più prolungato contatto delle sostanze cancerogene contenute nelle urine con le cellule basali della vescica [83] (H). Degli altri 2 studi di coorte presi in considerazione, Rosenman et al (2004) [80] (M) hanno studiato una coorte di lavoratori iscritti negli elenchi della Social Security Administration nel periodo 1960-1970 del Michigan incrociandoli con il Registro Tumori di questo Stato. Gli autori hanno trovato un eccesso di tumori della vescica nei lavoratori esposti a benzidina e/o diclorobenzidina con un tasso di mortalità standardizzato (SMR) = 8,34 (95% IC: 1,72-24,38) e che il rischio di tumore aumentava con la durata dell'esposizione SMR= 27,26

(95% IC: 5,62-79,71) per ≥ 5 anni di esposizione. Nel lavoro di Cassidy et al (2003) [81] (M), gli autori hanno studiato una coorte di lavoratori della Drake Chemical Company che ha operato tra 1940 e 1981 nella cittadina rurale di Lock Haven (Clinton County - Pennsylvania). Essi hanno trovato un eccesso di tumori della vescica nei lavoratori esposti a β -naftilamine (SMR=21,43; 95% IC: 5,84-54,87) rispetto alla popolazione locale (SMR=16,83; 95% IC: 4,59-43,1). Nello studio di pooled analisi, Kogevinas et al (2003) [82] (H) hanno analizzato i dati relativi a 11 studi caso-controllo condotti in diversi paesi Europei (Germania, Spagna, Italia, Francia, Grecia, Danimarca) e pubblicati tra il 1976 e il 1996. Lo studio comprendeva 3.346 casi maschi di tumore della vescica e 6.840 controlli. Gli autori hanno trovato un aumento significativo del rischio di tumore per specifiche categorie di lavoro: minatori/cavatori (OR=1,30), fonditori di metallo (OR=1,96), operatori macchine tessili (OR=3,26), meccanici di automobili (OR=1,38), meccanici di macchine tessili (OR=2,86), tipografi/stampatori (OR=1,45), tipografi di giornali (OR=1,81), verniciatori di automobili (OR=1,95), operatori di macchine scavatrici (OR=2,43). Inoltre, è stato osservato un aumento di rischio per gli operatori esposti a idrocarburi policiclici aromatici (OR, per alta esposizione, =1,23; 95% IC: 1,07-1,40).

Meccanismo : Contatto delle sostanze cancerogene contenute nelle urine con le cellule basali della vescica

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di non utilizzare amine aromatiche, idrocarburi policiclici aromatici, 4-aminobifenile, tetracloroetilene e benzopirene al di fuori di sistemi che ti garantiscano una adeguata protezione.

C'è una buona evidenza che in Europa circa il 5-10% dei tumori della vescica possano essere attribuiti all'esposizione occupazionale. C'è una forte evidenza di aumento del rischio di tumore della vescica per particolari esposizioni quali: amine aromatiche, idrocarburi policiclici aromatici, 4-aminobifenile, tetracloroetilene e benzopirene.

Polimorfismi genetici

Sebbene il fumo di sigaretta sia stato identificato come il più importante tra i fattori di rischio per il tumore della vescica, ciò nondimeno, questo fattore da solo non è sufficiente a spiegare completamente le differenze di rischio che si trovano tra soggetti esposti allo stesso fattore di rischio. Queste ed altre osservazioni hanno spinto gli epidemiologi a studiare l'interazione tra i fattori di rischio ambientali (e.g., fumo di sigaretta, esposizione occupazionale) e i polimorfismi genetici dei soggetti. Molti studi sui polimorfismi genetici e tumore della vescica sono stati condotti fin dagli anni '80. La maggior parte sono piccoli, spesso con meno di 100 casi. Così questi lavori hanno generalmente una debole potenza per determinare l'effetto globale di polimorfismi comuni e una modesta potenza per scoprire se vi è una interazione. Come notato da Wacholder et al (2004) [84] (H), il risultato di studi statisticamente significativi con una bassa potenza, particolarmente quando il rischio di una associazione è noto essere basso, hanno un'alta probabilità di essere un falso positivo. Allo stesso tempo, studi di meta-analisi e pooled analisi sui

polimorfismi genetici suggeriscono che certi tipi possono essere associati con il rischio di tumore della vescica.

NAT2 e NAT1 Le amine aromatiche, prodotti del fumo di tabacco, sono considerate la principale causa del tumore della vescica. La N-acetilazione, che avviene in gran parte nel fegato ed è principalmente regolata dall'enzima N-acetiltransferase 2 (NAT2), può detossificare le monoarilamine (e.g., 4-aminobifenile), rendendole meno suscettibili all'attività metabolica da parte dell'enzima p53. La mancanza di due alleli NAT2 funzionali conferisce un fenotipo detto lento acetilatore, il quale può compromettere l'abilità di detossificazione dell'enzima. Per questa ragione, Lower et al (1979) [85] (H) hanno ipotizzato che i soggetti che esprimono un fenotipo NAT2 lento acetilatore sarebbero ad elevato rischio di tumore della vescica dovuto alla loro diminuita abilità a detossificare le amine aromatiche. I dati più recenti della letteratura scientifica, 4 studi caso-controllo [86 (M); 87 (H); 88 (H); 89 (H)] e 3 studi di meta-analisi [90 (H); 91 (H); 92 (H)] e 1 di pooled analisi [93] (H) hanno studiato la relazione tra NAT2 e NAT1 e rischio di tumore della vescica. Tra gli studi caso-controllo, 3 hanno trovato un aumento di rischio per i soggetti NAT2 lenti acetilatori rispetto ai NAT2 rapidi acetilatori: Zhao et al (2007) [86] (M) (OR=1,31; 95% IC: 1,2-1,69); Gu et al (2005) [88] (H) (OR=1,31; 95% IC: 1,01-1,70), Hung et al (2004) [89] (H) (OR=1,50; 95% IC: 0,99-2,27), mentre nessuna associazione è stata trovata da McGrath et al (2006) [87] (H). Marcus et al (2000-a) [90] (H), in una meta-analisi di 22 studi caso-controllo di popolazione (2.496 casi e 3.340 controlli), hanno esaminato la relazione tra lo stato di acetilazione dei soggetti e rischio di cancro della vescica. Essi hanno stimato che i soggetti lenti acetilatori hanno un rischio del 40% più elevato rispetto ai soggetti rapidi acetilatori (OR=1,4; 95% IC: 1,2-1,6). L'analisi dei dati ha inoltre evidenziato che il rischio era differente nelle diverse aree geografiche considerate; un'associazione positiva era emersa negli studi condotti in Europa (OR=1,4) e in Asia (OR=1,6), ma non per gli studi condotti negli USA (0,9). In una successiva meta-analisi di tipo caso-caso, che ha analizzato i dati di 16 studi (1.999 casi), gli autori Marcus et al (2000-b) [91] (H), hanno messo in evidenza una interazione di tipo moltiplicativo tra il fumo di sigarette e NAT2 lenti acetilatori (OR=1,3; IC: 1,0-1,6). Questa interazione è risultata più forte quando l'analisi è stata ristretta ai soli studi Europei (OR=1,5; 95% IC: 1,1-1,9). Lo studio di Vineis et al (2001) [93] (H), una pooled analisi di studi caso-controllo sui genotipi ha confermato questa interazione. Dati che sono stati successivamente confermati da Garcia-Closas et al (2005) [92] (H), in una meta-analisi di 22 studi caso-controllo (1.150 casi e 1.149 controlli), che hanno trovato che il genotipo NAT2 lento acetilatore era associato con l'incremento di rischio di tumore della vescica (OR=1,4; 95% IC:1,2-1,7), in particolare tra i fumatori di sigaretta. Molti studi hanno esaminato il ruolo dei polimorfismi NAT1, i quali possono acetilare amine aromatiche e il tumore della vescica. In particolare l'allele NAT*10 il quale poteva essere una variante funzionale di NAT1 [94] (M). Tuttavia, la maggior parte degli studi ha dato risultati inconsistenti [94 (M); 92 (H)].

GSTM1, GSTT1 e GSTP1 Il glutatione umano S-transferase M1 (GSTM1) appartiene alla famiglia degli enzimi che detossificano molte sostanze cancerogene, tra cui gli idrocarburi policiclici aromatici, favorendo il loro legame con il glutatione. L'enzima GSTM1 è codificato dal gene GSTM1, ed è polimorfo nella popolazione umana. La deficienza di questo enzima è causata dall'assenza di omozigosi di un gene GSTM1 funzionale. La maggior parte degli studi di popolazione hanno trovato che il genotipo GSTM1 null è associato ad un elevato rischio di tumore della vescica in confronto genotipo GSTM1 non-null. I dati più recenti della letteratura scientifica, 5 studi caso-controllo [95 (H); 86 (M); 87 (H); 96 (L); 89 (H)] e 2 studi di meta-analisi [97 (H); 92

(H)] hanno studiato la relazione tra GSTM1, GSTT1 e GSTP1 null e rischio di cancro. Tra gli studi caso-controllo, 3 hanno trovato che i genotipi GSTM1/GSTT1 null in confronto ai genotipi GSTM1/GSTT1 non-null erano associati con un significativo incremento di rischio di cancro: Shao et al (2008) [95] (H) (GSTM1 null: OR=1,73; 95% IC: 1,17-2,56; il rischio era maggiore nei maschi: OR=1,64; 95% CI: 1,07-2,52 e nei fumatori: OR=1,94; 95% CI: 1,11-3,38); Mittal et al (2005) [96] (L) (associazione significativa con il genotipo A/G: OR=2,69; 95% IC: 1,57-4,59 e il genotipo G/G: OR=7,68; 95% IC: 2,77-21,26 del gene GSTP1 in confronto ai controlli; inoltre prendendo come riferimento il genotipo A/A di GSTP1 nei non fumatori, si osserva un significativo aumento di rischio nei soggetti G/G di GSTP1: OR=24,06; 95% CI: 4,80-12,42); Hung et al (2004) [90] (H) (GSTM1 null: OR=1,69; 95% IC: 1,11-2,56 e GSTT1 null: OR=1,74; 95% IC: 1,02-2,95; GSTM1 null era elevato nei fumatori e nei soggetti con esposizione occupazionale a HPA: OR=2,77; 95% IC: 1,08-7,10). Mentre nessuna associazione è stata trovata da Zhao et al (2007) [86] (M) e McGrath et al (2006) [87] (H). Nello studio di Engel et al (2002) [97] (H), una meta-analisi di 17 studi caso-controllo di popolazione (2.149 casi e 3.646 controlli), gli autori hanno trovato un aumento di rischio di cancro della vescica nei soggetti GSTMI null rispetto ai non-null, con un OR=1,44 (95% IC: 1,23-1,60). Gli stessi risultati sono stati confermati nella pooled analisi di 10 di questi studi (1.496 casi e 1.444 controlli) (Engel et al, 2002) [97] (H). Anche in una successiva meta-analisi (22 studi caso-controllo: 5.069 casi e 6.519 controlli), Garcia-Closas et al (2005) [92] (H) hanno trovato un aumento di rischio di cancro nei soggetti GSTMI null versus non-null: OR=1,5 (95% IC: 1,3-1,6).

Meccanismo : I polimorfismi dei geni NAT2 e NAT1 (lenti o veloci acetilatori) e GSTM1 (null o non-null) possono modificare il metabolismo dei cancerogeni presenti nel fumo di tabacco e in certe esposizioni occupazionali, aumentando (NAT2 veloce acetilatore; GSTM1 non-null) o rallentando (NAT2 lento acetilatore; GSTM1 null) la loro detossificazione.

Bibliografia

- 1) Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
- 2) Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Declining mortality from bladder cancer in Europe. BJU Int. 2008;101(1):11-9.
- 3) AIRT Working Group. I Tumori in Italia – Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. Epidemiologia & Prevenzione. Anno 30 (1) gennaio-febbraio 2006 (supplemento n.2).
- 4) Zeegers MPA, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer. 2000;89(3):630-9.

- 5) Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Sala M, Lloreta J, Tardón A, Rothman N, Silverman DT. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(7):1348-54.
- 6) Castela JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(7):538-45.
- 7) Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP. Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol.* 2001;11(1):28-37.
- 8) Batty GD, Kivimaki M, Gray L, Smith GD, Marmot MG, Shipley MJ. Cigarette smoking and site-specific cancer mortality: testing uncertain associations using extended follow-up of the original Whitehall study. *Ann Oncol.* 2008;19(5):996-1002.
- 9) Alberg AJ, Kouzis A, Genkinger JM, Gallicchio L, Burke AE, Hoffman SC, Diener-West M, Helzlsouer KJ, Comstock GW. A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. *Am J Epidemiol.* 2007;165(6):660-6.
- 10) Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A, Overvad K, Chapelon FC, Nagel G, Chang-Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E. Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2006;119(10):2412-6.
- 11) Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer.* 2005;92(3):426-9.
- 12) Zeegers MPA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control.* 2002;13(1):83-90.
- 13) Tripathi A, Folsom AR, Anderson KE; Iowa Women's Health Study. Risk factors for urinary bladder carcinoma in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study. *Cancer.* 2002;95(11):2316-23.
- 14) Puente D, Hartge P, Greiser E, Cantor KP, King WD, González CA, Cordier S, Vineis P, Lynge E, Chang-Claude J, Porru S, Tzonou A, Jöckel KH, Serra C, Hours M, Lynch CF, Ranft U, Wahrendorf J, Silverman D, Fernandez F, Boffetta P, Kogevinas M. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes Control.* 2006;17(1):71-9.
- 15) Pitard A, Brennan P, Clavel J, Greiser E, Lopez-Abente G, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Serra C, Kogevinas M, Boffetta P. Cigar, pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in European men. *Cancer Causes Control.* 2001;12(6):551-6.
- 16) Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer.* 2000;86(2):289-94.
- 17) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, Vol. 83.* 2004.

- 18) Burch JD, Rohan TE, Howe GR, Risch HA, Hill GB, Steele R, Miller AB. Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: a case-control study. *Int J Cancer*. 1989;44(4):622-8.
- 19) Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ. Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1985;121(1):37-48.
- 20) Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Yu MC. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res*. 2007-a;67(15):7540-5.
- 21) Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol*. 1997;13(5):291-8.
- 22) National Research Council. Drinking water and health. Vol. 3. Washington, DC: Natl Acad Press. 1980;5-21.
- 23) Cantor KP, Hoover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R, Austin DF, Child MA, Key CR, Marrett LD, et al. Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79(6):1269-79.
- 24) Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Marcos R, Rothman N, Real FX, Dosemeci M, Kogevinas M. Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol*. 2007;165(2):148-56.
- 25) Villanueva CM, Fernández F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(3):166-73.
- 26) Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, Jaakkola JJ, King WD, Lynch CF, Porru S, Kogevinas M. Disinfection byproducts and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*. 2004;15(3):357-67.
- 27) Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP, Villanueva CM, Garcia-Closas M, Rothman N, Malats N, Real FX, Serra C, Garcia-Closas R, Tardon A, Carrato A, Dosemeci M, Silverman DT. Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect*. 2007;115(11):1569-72.
- 28) Villanueva CM, Cantor KP, King WD, Jaakkola JJ, Cordier S, Lynch CF, Porru S, Kogevinas M. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer*. 2006;118(8):2040-7.
- 29) Jiang X, Castela JE, Groshen S, Cortessis VK, Ross RK, Conti DV, Gago-Dominguez M. Alcohol consumption and risk of bladder cancer in Los Angeles County. *Int J Cancer*. 2007-b;121(4):839-45.
- 30) Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C. Alcohol drinking and bladder cancer. *J Clinical Epidemiology*. 2002;55:637-641.
- 31) Djoussé L, Arnett DK, Eckfeldt JH, Province MA, Singer MR, Ellison RC. Alcohol consumption and metabolic syndrome: does the type of beverage matter? *Obes Res*. 2004;12(9):1375-85.
- 32) Zeegers MPA, Volovics A, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brant PA. Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol*. 2001-a;153:38-41.
- 33) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. Vol. 51. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1991.
- 34) World Cancer Research Fund-American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and Prevention of Cancer: a global Perspective. Washington DC: AICR, 1997.

- 35) World Cancer Research Fund-American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and Prevention of Cancer: a global Perspective. Washington DC: AICR, 2007.
- 36) De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Ronco AL, Brennan P, Ferro G, Acosta G, Mendilaharsu M. Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in Uruguay. *BMC Cancer*. 2007;7:57.
- 37) Zeegers MPA, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brant PA. Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands cohort study. *Cancer Causes Controls*. 2001-b;12:231-238.
- 38) Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Donato F, Escobar-Pujolar A, Fernandez F, González CA, Greiser E, Jöckel KH, Lynge E, Mannetje A, Pohlmann H, Porru S, Serra C, Tzonou A, Vineis P, Wahrendorf J, Boffetta P, Kogevinas M. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control*. 2000;11(10):925-31.
- 39) Tang L, Zirpoli GR, Guru K, Moysich KB, Zhang Y, Ambrosone CB, McCann SE. Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(4):938-44.
- 40) García-Closas R, García-Closas M, Kogevinas M, Malats N, Silverman D, Serra C, Tardón A, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Dosemeci M, Moore L, Rothman N, Sinha R. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1731-40.
- 41) Sacerdote C, Matullo G, Polidoro S, Gamberini S, Piazza A, Karagas MR, Rolle L, De Stefani P, Casetta G, Morabito F, Vineis P, Guarrera S. Intake of fruits and vegetables and polymorphisms in DNA repair genes in bladder cancer. *Mutagenesis*. 2007;22(4):281-5.
- 42) Hung RJ, Zhang ZF, Rao JY, Pantuck A, Reuter VE, Heber D, Lu QY. Protective effects of plasma carotenoids on the risk of bladder cancer. *J Urol*. 2006;176(3):1192-7.
- 43) Kellen E, Zeegers M, Buntinx F. Selenium is inversely associated with bladder cancer risk: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer. *Int J Urol*. 2006-a;13(9):1180-4.
- 44) Kellen E, Zeegers M, Paulussen A, Van Dongen M, Buntinx F. Fruit consumption reduces the effect of smoking on bladder cancer risk. The Belgian case control study on bladder cancer. *Int J Cancer*. 2006-b;118(10):2572-8.
- 45) Radosavljević V, Janković S, Marinković J, Dokić M. Diet and bladder cancer: a case-control study. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(2):283-9.
- 46) Schabath MB, Spitz MR, Lerner SP, Pillow PC, Hernandez LM, Delclos GL, Grossman HB, Wu X. Case-control analysis of dietary folate and risk of bladder cancer. *Nutr Cancer*. 2005;53(2):144-51.
- 47) Castella JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Watson MA, Bell DA, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC. Carotenoids/vitamin C and smoking-related bladder cancer. *Int J Cancer*. 2004;110(3):417-23.
- 48) Holick CN, De Vivo I, Feskanich D, Giovannucci E, Stampfer M, Michaud DS. Intake of fruits and vegetables, carotenoids, folate, and vitamins A, C, E and risk of bladder cancer among women (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16(10):1135-45.
- 49) Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Franke AA. Serum vitamins and the subsequent risk of bladder cancer. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1146-50.
- 50) Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *Br J Cancer*. 2002;87(9):960-5.

- 51) Zeegers MPA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer*. 2001;c;85(7):977-83.
- 52) Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol*. 2000;152(12):1145-53.
- 53) Nomura A, Heilbrun LK, Morris JS, Stemmermann GN. Serum selenium and the risk of cancer, by specific sites: case-control analysis of prospective data. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79(1):103-8.
- 54) Helzlsouer KJ, Comstock GW, Morris JS. Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Res*. 1989;49(21):6144-8.
- 55) Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Aaran RK, Nikkari T, Hakama M, Hakulinen T, Peto R, Teppo L. Serum vitamin A and subsequent risk of cancer: cancer incidence follow-up of the Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1990;132(5):857-70.
- 56) Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, Colditz GA, Spate VL, Baskett CK, Rosner B, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(7):497-505.
- 57) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention : a review. *J Am Diet Ass*. 1996; 96 :1027-1039.
- 58) Birt DF. Update on the effects of vitamins A, C, and E and selenium on carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986; 183:311-320.
- 59) Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Puska P. Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidemiol*. 1984;120(3):342-9.
- 60) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals Humans. Some Pharmaceutical Drugs. Vol. 24. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1980.
- 61) Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1364-9.
- 62) Fokkens W. Phenacetin abuse related to bladder cancer. *Environ Res*. 1979;20(1):192-8.
- 63) McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol*. 1983;55(2):220-4.
- 64) McCredie M, Stewart JH. Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis? *Nephron*. 1988;49(4):296-300.
- 65) Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*. 1985;313(5):292-5.
- 66) Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(12):2892-7.
- 67) Fortuny J, Kogevinas M, Garcia-Closas M, Real FX, Tardón A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Lloreta J, Rothman N, Villanueva C, Dosemeci M, Malats N, Silverman D. Use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, genetic predisposition, and bladder cancer risk in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(9):1696-702.
- 68) Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J, Kelsey KT, Karagas MR. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urol*. 2007;7:13.

- 69) Takada Y, Bhardwaj A, Potdar P, Aggarwal BB. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappaB activation, inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene*. 2004;23(57):9247-58.
- 70) Wülfing C, Eltze E, Von Struensee D, Wülfing P, Bode ME, Bettendorf O, Piechota H, Hertle L. [Cyclooxygenase-2-expression in bladder cancer: tumor-biological and clinical implications] *Aktuelle Urol*. 2004;35(4):331-8.
- 71) Silverman DT, Devesa SS, Moore LE, et al. Bladder cancer. In Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 2006;1101-1127.
- 72) IARC Overall evaluations of carcinogenicity: and updating of selected IARC monographs, Vol 1 to 42. Supplement 7. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 1987.
- 73) IARC Occupational exposure of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. Vol. 57. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994.
- 74) Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardón A, Serra C, Malats N, Real FX, Carrato A, García-Closas R, Sala M, Lloreta J, Rothman N, Dosemeci M. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med*. 2008; 65(5):347-53.
- 75) Dryson E, 't Mannetje A, Walls C, McLean D, McKenzie F, Maule M, Cheng S, Cunningham C, Kromhout H, Boffetta P, Blair A, Pearce N. Case-control study of high risk occupations for bladder cancer in New Zealand. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1340-6.
- 76) Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Zeegers MP. Bladder cancer and occupation: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *Am J Ind Med*. 2007;50(6):449-54.
- 77) Colt JS, Baris D, Stewart P, Schned AR, Heaney JA, Mott LA, Silverman D, Karagas M. Occupation and bladder cancer risk in a population-based case-control study in New Hampshire. *Cancer Causes Control*. 2004;15(8):759-69.
- 78) Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes Control*. 2004;15(10):1007-19.
- 79) Ji J, Granström C, Hemminki K. Occupation and bladder cancer: a cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2005;92(7):1276-8.
- 80) Rosenman KD, Reilly MJ. Cancer mortality and incidence among a cohort of benzidine and dichlorobenzidine dye manufacturing workers. *Am J Ind Med*. 2004;46(5):505-12.
- 81) Cassidy LD, Youk AO, Marsh GM. The Drake Health Registry Study: cause-specific mortality experience of workers potentially exposed to beta-naphthylamine. *Am J Ind Med*. 2003;44(3):282-90.
- 82) Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lynge E, Wahrendorf J, Tzonou A, Jöckel KH, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003;14(10):907-14.
- 83) Mannetje A, Kogevinas M, Chang-Claude J, Cordier S, González CA, Hours M, Jöckel KH, Bolm-Audorff U, Lynge E, Porru S, Donato F, Ranft U, Serra C, Tzonou A, Vineis P, Wahrendorf J, Boffetta P. Occupation and bladder cancer in European women. *Cancer Causes Control*. 1999;10(3):209-17.

- 84) Wacholder S, Chanock S, Garcia-Closas M, El Ghormli L, Rothman N. Assessing the probability that a positive report is false: an approach for molecular epidemiology studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(6):434-42.
- 85) Lower GM Jr, Nilsson T, Nelson CE, Wolf H, Gamsky TE, Bryan GT. N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ Health Perspect.* 1979;29:71-9.
- 86) Zhao H, Lin J, Grossman HB, Hernandez LM, Dinney CP, Wu X. Dietary isothiocyanates, GSTM1, GSTT1, NAT2 polymorphisms and bladder cancer risk. *Int J Cancer.* 2007;120(10):2208-13.
- 87) McGrath M, Michaud D, De Vivo I. Polymorphisms in GSTT1, GSTM1, NAT1 and NAT2 genes and bladder cancer risk in men and women. *BMC Cancer.* 2006;6:239.
- 88) Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res.* 2005;581(1-2):97-104.
- 89) Hung RJ, Boffetta P, Brennan P, Malaveille C, Gelatti U, Placidi D, Carta A, Hautefeuille A, Porru S. Genetic polymorphisms of MPO, COMT, MnSOD, NQO1, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk. *Carcinogenesis.* 2004;25(6):973-8.
- 90) Marcus PM, Vineis P, Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics.* 2000-a;10(2):115-22.
- 91) Marcus PM, Hayes RB, Vineis P, Garcia-Closas M, Caporaso NE, Autrup H, Branch RA, Brockmüller J, Ishizaki T, Karakaya AE, Ladero JM, Mommsen S, Okkels H, Romkes M, Roots I, Rothman N. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000-b;9(5):461-7.
- 92) García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Lloreta J, Castaño-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanin C, Torà M, Fernández F, Real FX, Rothman N. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005;366(9486):649-59.
- 93) Vineis P, Marinelli D, Autrup H, Brockmoller J, Cascorbi I, Daly AK, Golka K, Okkels H, Risch A, Rothman N, Sim E, Taioli E. Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(12):1249-52.
- 94) Cascorbi I, Roots I, Brockmüller J. Association of NAT1 and NAT2 polymorphisms to urinary bladder cancer: significantly reduced risk in subjects with NAT1*10. *Cancer Res.* 2001;61(13):5051-6.
- 95) Shao J, Gu M, Zhang Z, Xu Z, Hu Q, Qian L. Genetic variants of the cytochrome P450 and glutathione S-transferase associated with risk of bladder cancer in a south-eastern Chinese population. *Int J Urol.* 2008;15(3):216-21.
- 96) Mittal RD, Srivastava DSL, Mandhani A, Mittal B. Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes (CYP2E1, GSTP1) and susceptibility to bladder cancer in north India. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 6:6-9, 2005.
- 97) Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, Garcia-Closas M, Marcus PM, Lan Q, Boffetta P, Vineis P, Autrup H, Bell DA, Branch RA, Brockmüller J, Daly AK, Heckbert SR, Kalina I, Kang D, Katoh T, Lafuente A, Lin HJ, Romkes M, Taylor JA, Rothman N. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002;156(2):95-109.

4.3. Rischio di secondo tumore della vescica

in pazienti trattati con radioterapia e/o chemioterapia per un precedente tumore

Negli ultimi 30 anni, un grande numero di pazienti con tumore sono stati trattati con radioterapia e/o chemioterapia, formando così la base per studi sugli effetti tardivi della terapia, in particolare sulla frequenza di secondi tumori. Tuttavia, la valutazione dell'effetto cancerogeno sia delle radiazioni sia dei farmaci chemioterapici sui pazienti è complicata dal fatto che la maggior parte dei trattamenti utilizzano queste terapie in combinazione.

Il fatto che le radiazioni possono causare delle trasformazioni maligne sulle culture cellulari, sugli animali e sull'uomo è noto da molto tempo [1 (H); 2 (H)]. Inoltre, i dati suggeriscono un lungo periodo di latenza tra la radiazione e la manifestazione clinica del tumore e l'aumento di rischio che rimane per tutta la vita [1 (H)]. Per esempio, il 35% delle morti per tumore nei sopravvissuti alla bomba atomica di Hiroshima e Nagasaki, sono avvenute 40-50 anni dopo l'esposizione [2 (H)]. A questo proposito, alcuni autori [3 (H)] hanno riportato che la mediana del periodo di latenza tra la radiazione pelvica e la diagnosi di secondo tumore della vescica è di circa 17 anni e 30 anni rispettivamente per dosi alte e dosi basse di radiazioni. Un periodo di latenza di almeno 5 anni dall'esposizione alle radiazioni all'insorgenza del tumore è attualmente ampiamente accettato [1 (H); 2 (H); 3 (H)].

Nuove tecniche radianti sono state disegnate per permettere un dosaggio graduale al fine di ridurre la tossicità. Queste tecniche includono la radioterapia conformazionale tridimensionale e la radioterapia a intensità modulata (IMRT) [4 (H)]. Con queste nuove tecniche, la quantità di radiazioni erogate e il rischio di secondo tumore possono essere differenti in confronto alle tecniche convenzionali. Kry et al (2005) [5] (H) hanno calcolato il rischio di secondo tumore usando IMRT e le radiazioni convenzionali per il trattamento del tumore della prostata. La stima più conservativa del massimo rischio di secondo tumore è stata di 1,7% con la radioterapia convenzionale, 2,1% con l'IMRT usando 10-MV raggi-X e 5,1% con IMRT usando 18-MV raggi-X (per la maggior dose di radiazione erogabile con IMRT)

I farmaci usati per la chemioterapia possono essere classificati in base all'evidenza della loro cancerogenicità e del loro meccanismo d'azione, ma altri meccanismi includono l'inibizione della mitosi cellulare, il danno al DNA e l'azione anti-metabolica. Il gruppo più numeroso di questi farmaci è costituito da agenti alchilanti, che sono stati studiati dettagliatamente e hanno dimostrato un effetto cancerogeno sia su modelli animali sia

sull'uomo. Ad ogni modo, pochi tumori secondari sono stati definitivamente collegati alla chemioterapia, poiché lo studio di questi tumori è complicato da problemi metodologici. Tuttavia, una relazione causale è stata stabilita tra agenti alchilanti e la leucemia e tra ciclofosfamide e cancro della vescica.

Radioterapia del tumore della prostata

e rischio di secondo tumore della vescica e di altri tumori

Nel 1997, Neugut et al [6] (H), furono i primi a riportare una associazione positiva tra la radioterapia e il rischio di secondo tumore della vescica. Negli ultimi 20 anni sono stati pubblicati diversi lavori sul rischio di secondi tumori in pazienti con tumore della prostata dopo trattamento con radioterapia. La maggior parte di questi studi sono studi di coorte, che hanno confrontato il rischio di pazienti con cancro della prostata irradiato con un gruppo di pazienti non irradiato, preso all'interno della coorte stessa o all'esterno della coorte utilizzando i Registri Tumori di popolazione della stessa area di residenza dei pazienti con tumore della prostata.

Tra i dati più recenti della letteratura scientifica, sono stati identificati 6 studi di coorte che hanno utilizzato un gruppo di controllo all'interno della coorte stessa [7 (H); 8 (H); 9 (H); 10 (H); 11 (H); 12 (H)] e 6 studi che hanno utilizzato un gruppo di pazienti esterno alla coorte preso dalla rete dei Registri Tumori americani (Surveillance Epidemiology and End Results - SEER) [6 (M); 13 (M); 14 (M); 15 (M); 16 (M); 17 (M)].

Tra i 6 studi condotti all'interno di singole istituzioni, 3 studi [8 (H); 9 (H); 11 (H)] non hanno osservato nessun aumento di rischio di tumore della vescica quando hanno paragonato i pazienti irradiati per tumore della prostata con quelli non irradiati. Degli altri 3 studi, lo studio di Pawlish (1997) [7] (H) pur trovando globalmente un aumento significativo di rischio di tumore della vescica, questo rischio perdeva la sua significatività quando si escludevano i casi di tumore della vescica la cui diagnosi era stata fatta entro due mesi dalla diagnosi di tumore della prostata. Lo studio di Liauw et al (2006) [12] (H) ha evidenziato un piccolo aumento di rischio di tumore della vescica dopo un follow-up di 15 anni, indicando un modesto eccesso di rischio (rapporto osservati attesi - O/A) dopo 5 anni di 2,34 (95% CI: 0,95-3,72). Lo studio di Pickles et al (2002) [10] (H), stranamente, ha trovato un eccesso di tumori della vescica nei pazienti di controllo che avevano fatto solo chirurgia.

Tra i 6 studi che hanno utilizzato controlli dei registri SEER americani, 3 studi hanno trovato un aumento di rischio di tumore della vescica [6 (H); 14 (M); 17 (M)]. In particolare Brenner et al (2000) [14] (M) hanno trovato un aumento di rischio per tumore della vescica nei pazienti irradiati versus i non irradiati di O/A=1,1 per l'intero periodo di tempo di osservazione, e O/A di 1,2 e 1,3 dopo 5 anni e 10 anni di follow-up rispettivamente. Neugut et al (1997) [6] (H) hanno riportato dopo irradiazione un O/A=1,0 entro i primi 5 anni, O/A=1,3 dopo 5-8 anni e O/A=1,5 dopo 8 anni di follow-up. Allo stesso modo, Moon et al (2006) [17] (M) hanno documentato una incidenza significativamente più elevata di tumori della vescica dopo trattamento con irradiazione esterna (odds ratio - OR - tra 1,6 e 1,9), ma anche dopo interventi chirurgici diversi dalla prostatectomia (OR=1,6). Viceversa, nessun aumento di rischio è stato osservato dopo brachiterapia (OR=1,1). Infine, lo studio di Kendal et al (2006) [15] (M) ha trovato un hazard ratio - HR =1,2 (95% CI: 1,1-1,3) per

tumore della vescica in pazienti con lunga sopravvivenza (> 5 anni di follow-up).

Un altro effetto secondario nel trattamento del tumore della prostata è che la mucosa rettale riceve alte, come pure basse dosi, di radiazioni durante il trattamento di radioterapia per il tumore della prostata; questo induce al sospetto che la mucosa rettale possa essere a rischio di un secondo tumore. In base a queste assunzioni molti studi sono stati fatti per verificare se c'era un rischio di secondo tumore del colon-retto. Tra gli studi sopra riportati, condotti all'interno di singole istituzioni, solo uno studio [10] (H) ha riportato un aumento di incidenza (+53%) del tumore del colon-retto nei pazienti irradiati dopo 10 anni di follow-up. Così tra gli studi che hanno utilizzato controlli dei registri tumori del SEER (USA), solo 3 studi hanno osservato un aumento di rischio di tumore del colon-retto [13 (M); 14 (M); 17 (M)]. In particolare Baxter et al (2005) [13] (M) hanno trovato un aumento significativo del rischio di secondo tumore del colon nel gruppo dei pazienti irradiati (relative risk - RR=1,7; 95% CI: 1,4-2,2) versus i non irradiati dopo 5 anni di follow-up. Allo stesso modo Brenner et al (2000) [14] (M) hanno osservato un aumento di rischio per tumore rettale dopo un follow-up di 10 anni dalla radioterapia versus solo chirurgia (RR=1,2). Invece, lo studio di Moon et al (2006) [17] (M) ha osservato un aumento di rischio di tumore del retto con irradiazione esterna, ma non con la brachiterapia.

Nel loro insieme questi studi dimostrano che c'è una certa inconsistenza nei risultati, che è dovuta alla complessità degli studi e alla difficoltà di interpretare i dati che sono ottenuti da grandi studi epidemiologici di popolazione. Tuttavia, sebbene non ci sia un consenso chiaro sul rischio di secondo tumore del colon-retto nei pazienti sottoposti a radioterapia per il tumore della prostata [14 (M); 18 (H)], la maggior parte dei dati suggeriscono un modesto aumento del rischio del colon-retto dopo radioterapia.

Alcuni di questi studi, inoltre, hanno trovato un aumento di rischio di secondo tumore dopo irradiazione anche per il tumore del polmone [17 (M); 19 (M)], il sarcoma dei tessuti molli [10 (M); 14 (M)] e il melanoma della pelle [9 (H); 17 (M)]. Ad ogni modo è difficile stabilire il ruolo delle radiazioni in questi tumori.

Chemioterapia del linfoma non-Hodgkin (NHL), di Hodgkin (HD) e della leucemia non-linfocitica (LNL)

e rischio di secondo tumore della vescica e di altri tumori

In una revisione sistematica di tutti i lavori pubblicati tra gli anni '80 e '90, sul rischio di secondi tumori in pazienti con una precedente diagnosi di NHL, Boffetta et al (1999) [20] (H), hanno osservato un eccesso di rischio di LNL, di HD, di melanoma della pelle, e un rischio minore di tumori del polmone, del rene e della vescica. Il rischio di LNL e di tumore della vescica è stato messo in relazione alla chemioterapia; in particolare il tumore della vescica con la ciclofosfamide [21] (H), mentre il LNL con la prednimustine e mechlorethamine o procarbazine [22] (H). La radioterapia è stata associata con il rischio di LNL e tumore del polmone, mentre il melanoma della pelle non è stato associato con il trattamento del NHL. La maggior parte di questi studi soffre del fatto che il numero di secondi tumori della vescica, riportati dopo il trattamento con ciclofosfamide, è piccolo; ciò può essere imputato al relativo piccolo aumento di rischio e al lungo periodo

di latenza per il tumore della vescica. Inoltre, altri problemi che limitano la valutazione dell'associazione tra il trattamento con la ciclofosfamide e l'incidenza del tumore della vescica sono, la relativa alta incidenza di tumore della vescica nei Paesi occidentali dove gli studi sono stati condotti, il rapido incremento dell'incidenza con l'età e la presenza di altri importanti fattori di rischio, come il fumo di tabacco e l'esposizione occupazionale. Tra i dati più recenti della letteratura scientifica, sono stati identificati 2 studi di coorte [23 (M); 24 (M)] che hanno utilizzato i dati di Registri Tumori di popolazione per la valutazione del rischio di secondo tumore in pazienti con NHL e leucemia dopo trattamento con chemioterapia e 2 studi clinici randomizzati con controlli interni allo studio (pazienti senza secondo tumore) [25 (H); 26 (H)]. Lo studio di Brennan et al (2000) [23] (M), condotto su 12452 pazienti con NHL e con un follow-up di circa 20 anni, ha messo in evidenza un eccesso di secondi tumori in confronto alla popolazione generale (rapporto standardizzato di incidenza - SIR = 1,19; 95% CI: 1,10-1,28), con un rischio aumentato per i tumori della vescica (SIR=1,64; 95% CI: 1,19-2,21), del sarcoma delle parti molli (SIR=3,61; 95% CI: 1,80-6,45), della tiroide (SIR=3,42; 95% CI: 1,56-6,49) e di altri tumori. Viceversa, lo studio di Hisada et al (2004) [24] (M), condotto su 3104 pazienti con leucemia a cellule capellute e con circa 7 anni di follow-up, pur trovando un eccesso di secondi tumori (SIR=1,24; 95% CI: 1,11-1,37), in particolare per HD (SIR=6,61), NHL (SIR=5,03) e il tumore della tiroide (SIR=3,56), non ha trovato un eccesso di tumori della vescica (SIR=0,99). Tra gli studi clinici controllati, André et al (2004) [25] (H), hanno valutato il rischio di secondo tumore tra 2837 pazienti con NHL, provenienti da tre studi clinici controllati consecutivi (studio GELA: Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) (1984-1998), trattati con due regimi di chemioterapia CHOP-like (cyclophosphamide - hydroxydaunomycin/doxorubicin - Oncovin-prednisone) versus ACVBP (adriamycin - cyclophosphamide - vindesine - bleomycin -prednisone), con un follow-up di circa 7 anni. Gli autori non hanno trovato un aumento di rischio di secondi tumori sia negli uomini (SIR=0,94; 95% CI: 0,59-1,42) che nelle donne (SIR=0,92; 95% CI: 0,67-1,24). In particolare nessun eccesso di tumore della vescica è stato trovato in entrambi i sessi. Tuttavia, negli uomini è stato trovato un aumento di rischio del tumore del polmone (SIR=2,45) e della MDS/AML (myelodysplastic syndrome/acute myelocytic leukemia) (SIR=5,65), mentre nelle donne è stato trovato un solo aumento di rischio della MDS/AML (SIR=19,9). Lo studio di Moser et al (2006) [26] (H), che ha analizzato i dati relativi a 748 pazienti con NHL aggressivo, derivanti da quattro studi clinici controllati condotti dall'EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) (1980-1999), con un follow-up di circa 9 anni, non ha trovato un eccesso di rischio di secondi tumori (SIR=1,0; 95% CI:0,7-1,3) in confronto alla popolazione generale (European Network of Cancer Registries). Tuttavia, lo studio ha osservato un eccesso di rischio per il tumore della vescica (SIR=3,0; 95% CI:1,0-6,9) e dell'HD (SIR=27,3; 95% CI: 5,6-79,7).

Radioterapia e/o chemioterapia del tumore del testicolo

e rischio di secondo tumore della vescica e di altri tumori

Il tumore del testicolo è una neoplasia curabile, con una tasso di sopravvivenza relativa a 10 anni superiore al 95%. Poiché questo tumore colpisce in gran parte i giovani uomini, il rischio di un secondo tumore, dopo chemioterapia e/o radioterapia, nei giovani lungo

sopravvivenza rappresenta la principale causa di morte [27 (H); 28 (H)]. Alcuni studi [29 (H); 30 (H); 31 (H); 32 (H)] hanno descritto un incremento di rischio di secondo tumore in pazienti con un precedente tumore del testicolo ad un follow-up di 10-20 anni, ma non oltre. In particolare lo studio di coorte di Travis et al (1997) [32] (H), condotto su 28843 uomini con tumore del testicolo, identificati tra 16 Registri Tumori di popolazione in nord America e Europa, ha trovato 2285 secondi tumori con un follow-up di circa 10 anni. Gli autori hanno trovato un eccesso di secondi tumori in confronto alla popolazione generale (O/A = 1,43; 95% CI: 1,36-1,51), con un rischio aumentato per i tumori della vescica (O/A=2,02; 95% CI: 1,72-2,37), per la leucemia linfoblastica (O/A=5,20; 95% CI: 2,37-9,86), per il NHL (O/A=1,88; 95% CI: 1,46-2,39), ed altri tumori come tiroide, colon-retto e il melanoma. In particolare, i secondi tumori come la leucemia era associata con entrambi i trattamenti di radioterapia e chemioterapia, mentre l'eccesso dei tumori solidi (vescica, colon-retto, tiroide) erano associati principalmente con la radioterapia. Tra i dati più recenti della letteratura scientifica, è stato identificato un grande studio di coorte [33] (H) che ha utilizzato i dati di 14 Registri Tumori di popolazione in Europa e Nord America (1943-2001), identificando 40576 casi di tumore del testicolo vivi a più di 1 anno dalla diagnosi e con 2285 soggetti con un secondo tumore solido. Gli autori hanno trovato un eccesso di secondi tumori solidi tra i soggetti con 25 anni di età e con 10 anni di follow-up, in confronto alla popolazione generale (RR=1,9; 95% CI: 1,8-2,1), con un rischio aumentato per i tumori della vescica (RR=2,7; 95% CI: 2,2-3,1), del polmone (RR=1,5; 95% CI: 1,2-1,7), del colon (RR=2,2; 95% CI: 1,7-2,5) e altri tumori come pancreas e stomaco. Inoltre, è stato osservato un significativo aumento di rischio per i tumori solidi tra i pazienti trattati con solo radioterapia (RR=2,0; 95% CI: 1,9-2,2), solo chemioterapia (RR=1,8; 95% CI: 1,3-2,5) e in combinazione (RR=2,9; 95% CI: 1,9-4,2). Lo studio ha messo in evidenza che i sopravvissuti con un tumore del testicolo hanno un rischio di contrarre un tumore solido per almeno 35 anni dopo il trattamento.

Radioterapia e/o chemioterapia del tumore della mammella

e rischio di secondo tumore della vescica e di altri tumori

L'uso di farmaci citotossici, ormonali e della radioterapia ha fatto crescere la consapevolezza, nella comunità medica, che un secondo tumore sia possibile come sequela a lungo termine del trattamento del tumore della mammella. Diversi studi hanno riportato un eccesso di rischio di secondi tumori dell'esofago, del polmone e dei sarcomi dei tessuti molli, con una possibile relazione con la radioterapia. Mentre l'uso del tamoxifen è stato associato con un rischio aumentato di tumore dell'utero. Nessuno studio però ha osservato un aumentato rischio di secondo tumore della vescica [34 (H); 35 (H); 36 (M); 37 (H)].

Tra i dati più recenti della letteratura scientifica, sono stati identificati 4 studi di coorte [38 (H); 39 (L); 40 (H); 41 (H)] che hanno utilizzato i dati di Registri Tumori di popolazione per la valutazione del rischio di secondo tumore in pazienti con un tumore della mammella dopo trattamento con chemioterapia e/o radioterapia. Tre studi [38 (H); 39 (L); 40 (H)] non hanno trovato nessun aumentato di rischio di secondo tumore della vescica, pur evidenziando un aumento complessivo di secondi tumori (SIR tra 1,4 e 3,5).

Viceversa, lo studio di Schaapveld et al (2008) [41] (H), condotto su 58068 donne

Olandesi con tumore della mammella, dopo un follow-up mediano di 5,4 anni, 2578 donne hanno sviluppato un secondo tumore in confronto alla popolazione generale (SIR = 1,22; 95% CI: 1,17-1,27), con un rischio aumentato per il tumore della vescica (SIR=1,33; 95% CI: 1,05-1,67), del sarcoma dei tessuti molli (SIR=1,94; 95% CI: 1,37-2,66), del melanoma della pelle (SIR=1,69; 95% CI: 1,44-1,97), del NHL (SIR=1,23; 95% CI: 1,03-1,47) e di altri tumori.

Radioterapia del tumore della cervice

e rischio di secondo tumore della vescica e di altri tumori

Il tumore della cervice è la seconda più comune neoplasia tra le donne nel mondo [42] (H). Dato che il tasso di sopravvivenza relativa a 10 anni è del 67% e che la maggior parte delle donne viene trattata con la radioterapia, è importante chiarire l'effetto a lungo termine della radioterapia nel rischio di secondi tumori [43] (H), tenendo conto anche della presenza di due importanti fattori di rischio per il tumore della cervice, quali il papilloma virus (HPV) e l'abitudine al fumo delle pazienti.

Tra i dati della letteratura scientifica, sono stati identificati 5 studi di coorte [44 (H); 45 (H); 46 (H); 47 (H); 48 (H)], che hanno utilizzato i dati di Registri Tumori di popolazione per la valutazione del rischio di secondi tumori in pazienti con tumore della cervice dopo trattamento con radioterapia. Tutti questi lavori hanno osservato un aumento di rischio per i secondi tumori ed in particolare un eccesso di rischio per il tumore della vescica.

Nel suo primo studio, Boice et al (1985) [44] (H), condotto su 182.000 donne trattate per un tumore della cervice identificate attraverso 13 Registri Tumori di popolazione in 8 Paesi, gli autori hanno trovato un piccolo eccesso di secondi tumori (9%) in confronto alla popolazione generale, dopo più di un anno dalla fine del trattamento, con circa il 5% di questi tumori attribuito alla radioterapia. Inoltre, hanno osservato che dopo un periodo minimo di latenza di circa 10 anni, il rischio di secondo tumore, dopo trattamento con radioterapia del tumore della cervice, aumenta con il tempo ed era di circa 2-volte tra le pazienti lungo sopravvivenuti. L'eccesso di rischio stimato per tutti i secondi tumori era del 10% (rischio relativo = 1,10). In particolare gli autori hanno trovato un aumento di rischio per i tumori della vescica, del retto, del corpo dell'utero, dell'ovaio e di altri tumori. Viceversa, nessun eccesso di rischio è stato osservato per le donne che non avevano fatto radioterapia. Nello studio successivo, Boice et al (1988) [45] (H), condotto su 150000 donne con tumore della cervice identificate attraverso 19 Registri Tumori di popolazione o trattate in una delle 20 Unità di Oncologia coinvolte nello studio, gli autori hanno ricostruito la storia del trattamento radiante attraverso le cartelle cliniche. Essi hanno trovato che le pazienti trattate con alte dosi rispetto a basse dosi di radiazioni avevano un eccesso di rischio di secondi tumori della vescica (RR=4,0), del retto (RR=1,8), della vagina (RR=2,7), del corpo dell'utero (R=1,3) e di altri tumori. Inoltre, per tutti i tumori dell'apparato genitale femminile, nel loro insieme, si è osservato un gradiente dose-risposta, con un eccesso di rischio di 5-volte per le dosi superiori a 150 Gy.

Analogamente, lo studio di Storm HH (1988) [46] (H), che ha coinvolto 44440 donne con tumore della cervice (invasivo ed in situ) identificate attraverso il Registro Tumori di popolazione Danese, ha osservato che il rischio di secondi tumori negli organi vicini all'area di radiazione aumentava con il tempo dal trattamento tra le donne irradiate per

tumore invasivo della cervice, raggiungendo valori più elevati dopo 30 o più anni di follow-up (RR=1,9; 95% CI: 1,4-2,5). In particolare, lo studio ha trovato un eccesso di rischio per i tumori della vescica (RR=5,5; 95% CI: 2,8-9,5), degli altri organi genitali (RR=5,8; 95% CI: 1,8-13,0), del retto (RR=2,4; 95% CI: 1,1-4,6) e di altri organi.

Lo studio di Kleinerman et al (1995) [47] (H), condotto su 86193 donne con tumore della cervice identificate attraverso 13 Registri Tumori di popolazione in 5 paesi del nord Europa e negli Stati Uniti, ha valutato l'incidenza di secondi tumori in confronto alla popolazione generale, separatamente nel gruppo di donne che hanno fatto la radioterapia verso un gruppo che non l'aveva fatta. Tra le 49828 donne trattate con radioterapia, 3750 sono sopravvissute a 30 e più anni di follow-up, gli autori hanno osservato un rischio 2-volte più grande di secondi tumori rispetto a quelle non irradiate. In particolare per i tumori della vescica (O/A=6,2), del retto (O/A=4,0), della vagina (O/A=39,4), della vulva (O/A=7,9) e dell'ovaio (O/A=1,7). Più recentemente, lo studio di coorte di Chaturvedi et al (2007) [48] (H), condotto su 104760 donne con tumore della cervice, con un follow-up mediano di 12 anni, identificate attraverso 13 Registri Tumori di popolazione in 4 paesi del nord Europa e negli Stati Uniti, ha valutato l'incidenza di secondi tumori in confronto alla popolazione generale, separatamente nel gruppo di donne che hanno fatto la radioterapia verso un gruppo che non l'aveva fatta. Gli autori hanno osservato un aumento di rischio di secondi tumori (SIR=1,30; 95% CI: 1,28-1,33) che era più forte nel gruppo di donne che aveva fatto la radioterapia (SIR=1,34; 95% CI: 1,31-1,38) rispetto al gruppo che non l'aveva fatta (SIR=1,06; 95% CI: 1,02-1,11). Inoltre, avevano osservato un aumento di rischio di secondo tumore della vescica (SIR=3,44; 95% CI: 3,23-3,67), che risultava maggiore nel gruppo di donne irradiate (SIR=3,51; 95% CI: 3,22-3,83) rispetto alle non irradiate (1,93; 95% CI: 1,59-2,34). Avevano, anche, trovato un eccesso di rischio per i tumori della vagina/vulva (SIR=4,81), tumori dell'osso (SIR=2,70), del sarcoma delle parti molli (SIR=2,53), del retto/ano (SIR=1,84) e di altri tumori.

Meccanismo:

L'effetto cancerogeno delle radiazioni è connesso al grado di mutazione della cellula irradiata.

Il lungo periodo tra l'esposizione alla radiazione e lo sviluppo del tumore assieme alla natura multi-stadio della cancerogenesi rendono particolarmente difficile distinguere i cambiamenti indotti dalle radiazioni da altre alterazioni che avvengono contemporaneamente al processo di cancerogenesi.

L'effetto cancerogeno di alcuni farmaci usati per la chemioterapia (soprattutto gli alchilanti) è connesso all'inibizione della mitosi cellulare, al danno al DNA e all'azione anti-metabolica.

La maggior parte degli agenti alchilanti che sono stati studiati dettagliatamente hanno dimostrato un effetto cancerogeno sia su modelli animali sia sull'uomo.

RACCOMANDAZIONI

Non ci sono evidenze sufficienti a consigliare uno screening sistematico per il tumore della vescica nei pazienti che hanno ricevuto chemio o radioterapia per altri tumori: si suggerisce comunque un monitoraggio.

C'è un modesto aumento di rischio di secondi tumori della vescica in uomini irradiati per tumore della prostata dopo 10-15 anni di follow-up.

C'è evidenza di rischio di secondi tumori della vescica nelle donne che hanno fatto radioterapia per tumore della cervice dopo 15-20 anni di follow-up.

C'è evidenza di rischio di secondi tumori della vescica in pazienti che hanno fatto chemioterapia per NHL, HD e LNL dopo 10 anni di follow-up.

C'è una forte evidenza di rischio di secondi tumori della vescica in pazienti che hanno fatto chemioterapia per tumore del testicolo dopo 10-15 anni di follow-up.

Bibliografia

- 1) Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, Wong W, Paganetti H. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res.* 2007;167(1):12-42.
- 2) Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res.* 2003; 160(4):381-407.
- 3) Quilty PM, Kerr GR. Bladder cancer following low or high dose pelvic irradiation. *Clin Radiol.* 1987; 38(6):583-5.
- 4) Pisansky TM. External-beam radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1583-91.
- 5) Kry SE, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, Rosen II. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):1195-203.
- 6) Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer.* 1997;79(8):1600-4.
- 7) Pawlish KS, Schottenfeld D, Severson R, Montie JE. Risk of multiple primary cancers in prostate cancer patients in the Detroit metropolitan area: a retrospective cohort study. *Prostate.* 1997;33(2):75-86.
- 8) Johnstone PA, Powell CR, Riffenburgh R, Rohde DC, Kane CJ. Second primary malignancies in T1-3N0 prostate cancer patients treated with radiation therapy with 10-year followup. *J Urol.* 1998; 159(3):946-9.

- 9) Movsas B, Hanlon AL, Pinover W, Hanks GE. Is there an increased risk of second primaries following prostate irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(2):251-5.
- 10) Pickles T, Phillips N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. *Radiother Oncol.* 2002;65(3):145-51.
- 11) Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol.* 2005;174(1):107-10.
- 12) Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):669-73.
- 13) Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;128(4):819-24.
- 14) Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000;88(2):398-406.
- 15) Kendal WS, Eapen L, Macrae R, Malone S, Nicholas G. Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(3):661-8.
- 16) Kendal W, Eapen L, Nicholas G. Second primary cancers after prostatic irradiation: ensuring an appropriate analysis. *Cancer.* 2007;109(1):164; author reply 165.
- 17) Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2006;107(5):991-8.
- 18) Goldstraw MA, Payne H, Kirby RS. What are the risks of second cancer formation after radiotherapy to the prostate? *BJU Int.* 2006;98(3):489-91.
- 19) Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, DuChane J, Tewari A, Carroll PR, Kane CJ. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *J Urol.* 2007;177(3):883-7.
- 20) Boffetta P, Butler J, Maynadie M, Brennan P. Lymphomas, In : Multiple Primary Cancers, Neuget AT, Robinson E, Meadows (eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999.
- 21) Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(7):524-30.
- 22) Travis LB, Curtis RE, Stovall M, Holowaty EJ, van Leeuwen FE, Glimelius B, Lynch CF, Hagenbeek A, Li CY, Banks PM, et al. Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(19):1450-7.
- 23) Brennan P, Coates M, Armstrong B, Colin D, Boffetta P. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br J Cancer.* 2000;82(7):1344-7.
- 24) Hisada M, Chen BE, Jaffe ES, Travis LB. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(3):215-22.

- 25) André M, Mounier N, Leleu X, Sonet A, Brice P, Henry-Amar M, Tilly H, Coiffier B, Bosly A, Morel P, Haioun C, Gaulard P, Reyes F, Gisselbrecht C; Groupe D'Etude Des Lymphomes De L'Adulte. Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients. *Blood*. 2004;103(4):1222-8.
- 26) Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE, Baars JW, Thomas J, Carde P, Meerwaldt JH, van Glabbeke M, Kluin-Nelemans HC. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study. *Haematologica*. 2006;91(11):1481-8.
- 27) Fosså SD, Aass N, Harvei S, Tretli S. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer*. 2004;90(3):607-12.
- 28) Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):640-7.
- 29) Møller H, Møller H, Jacobsen GK, Pedersen D, Storm HH. Incidence of second primary cancer following testicular cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A(5):672-6.
- 30) van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Eliel MR, van Kerkhoff EH, Delemarre JF, Somers R. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):415-24.
- 31) Wanderås EH, Fosså SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer*. 1997;33(2):253-62.
- 32) Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1429-39.
- 33) Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD Jr, Doros GM, Gilbert ES. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1354-65.
- 34) Ewertz M, Mouridsen HT. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1985;68:325-9.
- 35) Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1985;68:99-112.
- 36) Volk N, Pompe-Kirn V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes Control*. 1997 Sep;8(5):764-70.
- 37) Ahsan H, Neugut AI. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):114-7.
- 38) Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A, Lê MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;61(3):183-95.
- 39) Evans HS, Lewis CM, Robinson D, Bell CM, Møller H, Hodgson SV. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer*. 2001;84(3):435-40.

- 40) Soerjomataram I, Louwman WJ, Lemmens VE, de Vries E, Klokman WJ, Coebergh JW. Risks of second primary breast and urogenital cancer following female breast cancer in the south of The Netherlands, 1972-2001. *Eur J Cancer*. 2005;41(15):2331-7.
- 41) Schaapveld M, Visser O, Louwman MJ, de Vries EG, Willemse PH, Otter R, van der Graaf WT, Coebergh JW, van Leeuwen FE. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1239-46.
- 42) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base N. 5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
- 43) Kleinerman RA, Kosary C, Hildesheim A. New malignancies following cancer of the cervix uteri, vagina, and vulva. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al., editors. *New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000*. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2006. NIH Publ No. 05-5302.
- 44) Boice JD Jr, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP, Curtis RE, Flannery JT, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74(5):955-75.
- 45) Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res*. 1988;116(1):3-55.
- 46) Storm HH. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. Late effects after radiotherapy. *Cancer*. 1988;61(4):679-88.
- 47) Kleinerman RA, Boice JD Jr, Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer*. 1995;76(3):442-52.
- 48) Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kaijser M, Andersson M, Fosså SD, Joensuu H, Boice JD, Kleinerman RA, Travis LB. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(21):1634-43.

The background features an abstract geometric design composed of several magenta-colored shapes. These shapes, which include triangles and quadrilaterals, are arranged in a way that creates a sense of depth and movement. Each shape has a subtle gradient and a soft drop shadow, making them appear to float above the white background. The overall composition is modern and minimalist.

5. Neoplasie della vescica

5.1. Diagnosi

5.1.1. Diagnosi Clinica

L'ematuria macroscopica asintomatica è il sintomo più frequente con cui si presenta un tumore della vescica. In uno studio prospettico di screening su 400000 soggetti sono stati individuati 4020 individui con micro o macro ematuria e senza infezione documentata delle vie urinarie. Dopo l'anamnesi e l'esame obiettivo, è stata eseguita a tutti una ecografia, un rx addome semplice e una cistoscopia. Se queste indagini risultavano negative, in caso di persistente micro o macroematuria, è stata eseguita una urografia e i soggetti con meno di 40 anni sono stati inviati al nefrologo (per la diagnosi di eventuali nefropatie). In questa popolazione l'incidenza di neoplasia maligna (vescicale, alte vie urinarie o renale) era rispettivamente 4.8% e 18.9%. Con il variare dell'età la probabilità variava consensualmente indipendentemente dal sesso [1]. Il complesso sintomatologico costituito da irritabilità vescicale con aumentata frequenza minzionale, minzione imperiosa e stranguria è meno comune e si associa di solito alla presenza di un carcinoma in situ (CIS) o di un tumore muscolo invasivo [2].

Diverso è il caso dell'ematuria microscopica data la sua presenza in molte situazioni patologiche e non. Occorre sempre indagare una ematuria microscopica al fine di escludere la presenza di un tumore uroteliale. L'incidenza di neoplasia vescicale in pazienti con microematuria va dal 2 al 22 %. La presenza di ematuria microscopica (più di cinque globuli rossi per campo ad alto ingrandimento), in determinate età o popolazioni ad alto rischio, richiede approfondimenti diagnostici dell'intero apparato urinario; si aggiunga inoltre che l'ematuria microscopica, in pazienti con tumore vescicale, è variabile ed intermittente e pertanto, un singolo esame delle urine negativo per ematuria, non deve far escludere la presenza di un tumore vescicale.

Il dolore al fianco, da ostruzione ureterale e la presenza di una massa pelvica sono espressione di tumore di stadio localmente avanzato. [2] (H)

Occasionalmente i pazienti possono presentarsi con sintomi di malattia avanzata come perdita di peso e dolore addominale o osseo. [2]

Esame obiettivo:

L'esame obiettivo non è in grado di diagnosticare tumori della vescica Ta/T1. Tumori vescicali localmente avanzati possono talora essere diagnosticati all'esame obiettivo mediante la palpazione ipogastrica e l'esplorazione rettale/vaginale.

La prevalenza di patologie maligne, nella popolazione totale considerata dallo studio, nei soggetti con microematuria, è del 4,8% ed aumenta progressivamente con l'età del soggetto indipendentemente dal sesso (L).

Tab 5.1. -1 Prevalenza di patologie benigne e maligne totali e micro/macro ematuria per sottogruppi.

GRUPPO	totale pazienti	ematuria macroscopica	ematuria microscopica
normale	3199	1497	1702
patologie benigne	336 (8,4%)	183 (8,8%)	153 (7,9%)
patologie maligne	485 (12,1%)	391 (18,9%)	94 (4,8%)
TOTALE	4020	2071	1949
in parentesi la % di prevalenza della malattia nella popolazione /sottogruppo			

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda un approfondimento diagnostico in caso di ematuria macroscopica.

Si suggerisce un approfondimento diagnostico in caso di microematuria asintomatica nei soggetti appartenenti a categorie a rischio.

L'ematuria macroscopica è il sintomo più frequente del tumore uroteliale.

La prevalenza di patologie maligne, nella popolazione totale considerata dallo studio, nei soggetti con microematuria, è del 4,8% ed aumenta progressivamente con l'età del soggetto, indipendentemente dal sesso.

Bibliografia

- 1) Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. BJU Int. 2006 Feb;97(2):301-5
- 2) Palou J et al, Diagnosis of NMIBC; Eur Urol Supplements 7:627-636, 2008

5.1.2. Imaging

Ecografia

L'ecografia vescicale è un esame di primo livello nel paziente con ematuria [1]. (M) L'esame deve essere eseguito previa idratazione per os del paziente, con circa 1-1,5 litri di acqua, per ottenere una buona distensione vescicale, valutabile in almeno 200 cc. La vescica viene esaminata per via sovrapubica, mediante scansioni eseguite sia sul piano assiale che longitudinale. Per la valutazione delle pareti laterali della vescica sono opportuni alcuni accorgimenti metodologici, quale quello di eseguire le scansioni assiali orientando la sonda parallelamente alle pareti, in modo da poter sfruttare al massimo la finestra acustica creata dal contenuto della vescica. La valutazione ecografia dello spessore della parete vescicale (valore normale ≤ 5 mm) deve tenere conto che esso è condizionato da numerosi fattori tra cui l'età del paziente, l'attività del muscolo detrusore ed il valore dell'angolo vescico-uretrale a riposo.

La ricerca mediante analisi color Doppler dei jets uretero-vescicali all'interno del lume vescicale è importante per valutare la pervietà dei meati ureterali nel caso di lesioni localizzate in prossimità di questi. Inoltre lo studio color Doppler può essere utile per valutare il grado di vascolarizzazione tumorale.

Oltre allo studio vescicale, l'ecografia addominale consente la valutazione della via escrettrice superiore, evidenziando la presenza di una eventuale consensuale idronefrosi, mono- o bilaterale, di lesioni uroteliali concomitanti delle alte vie escrettrici e/o di localizzazioni secondarie addominali, sia linfonodali (pur con i limiti dimensionali di circa 15 mm) che epatiche.

Per lo studio con sonde endocavitarie è invece preferibile eseguire l'esame a vescica vuota. L'ecografia transuretrale, pur avendo elevata sensibilità e specificità nella valutazione dell'estensione parietale delle neoplasie vescicali, viene eseguita spesso ancora con sonde ecografiche di calibro rilevante (almeno 8F), tale da richiedere, nella maggioranza dei casi per la scarsa tollerabilità, l'anestesia generale. L'ecografia transrettale può essere utilizzata per la diagnosi e la valutazione del parametro T nelle neoplasie localizzate in sede peritrigonale. Infine l'ecografia transrettale/transvaginale può essere utile nel definire il grado di invasione di strutture circostanti (prostata e vescichette seminali nell'uomo, utero e vagina nella donna).

Tomografia Computerizzata (TC)

La recente introduzione delle apparecchiature TC multidetettore, ha reso possibile uno studio multifasico dell'apparato urinario, eseguibile con elevate risoluzioni sia spaziali che di contrasto, permettendo la valutazione contemporanea del parenchima renale, delle strutture vascolari e delle vie escrettrici, nonché di tutte le restanti strutture addominali circostanti. Essa difatti può rappresentare una metodica di imaging "one-stop-shop" che

permette di diagnosticare la possibile causa di ematuria e, nel contesto di un tumore vescicale, di eseguire un'accurata stadiazione locale ed a distanza.

Una metodologia di studio rigoroso dell'apparato urinario deve prevedere almeno quattro fasi di acquisizione (in condizioni basali ed in fase arteriosa, venosa ed urografica, dopo iniezione endovenosa di almeno 120-150 ml di mezzo di contrasto iodato, con velocità di flusso di circa 2,5-3,5 ml/sec), a strato sottile (spessore di strato di 1-2,5 mm, con intervallo di ricostruzione di almeno 0,6-2 mm) [2]. In assenza di specifiche controindicazioni, è opportuno scegliere un mezzo di contrasto non ionico ad elevata concentrazione di iodio (370-400 mgI/ml), che consente studi di tipo angiografico, con una migliore valutazione dell'enhancement contrastografico lesionale e la persistenza della fase nefrografica durante l'acquisizione in fase escretorica. L'acquisizione in condizioni basali è fondamentale per l'individuazione di calcificazioni intralesionali e di calcoli a densità calcifica, nonché per la valutazione dei coefficienti di attenuazione delle differenti lesioni. Le fasi arteriosa e venosa consentono la caratterizzazione delle lesioni attraverso la valutazione della loro captazione contrastografica [3-5], nonché la differenziazione delle strutture vascolari e parenchimali. Infine, la fase escretrice o uro-TC (dopo circa 180-300 sec dall'iniezione del mdc), permette uno studio completo dell'intero sistema escretore (cavità calico-pieliche, ureteri e vescica) [6-8]. (M)

Per una migliore visualizzazione delle vie escretrici, vengono segnalati numerosi accorgimenti tecnici [9], quali: la preliminare iniezione di mdc a goccia lenta [10]; la compressione addominale a paziente supino o l'utilizzo del decubito prono, che favoriscono il riempimento degli ureteri nel tratto lombare e distale [11]; l'idratazione con infusione endovenosa di 250 cc di soluzione salina o l'utilizzo di furosemide a basso dosaggio (5-10 mg) poco prima del bolo di mezzo di contrasto, allo scopo di stimolare la diuresi; il riempimento vescicale con insufflazione d'aria, per una migliore visualizzazione della parete vescicale e pertanto una più adeguata valutazione del parametro T [12].

Fondamentale, è anche l'integrazione delle immagini assiali con le ricostruzioni bi- e tri-dimensionale delle immagini, che rappresentano il vero valore aggiunto della TC multidetettore, permettendo di superare i limiti intrinseci dell'imaging assiale. Gli algoritmi di ricostruzione multiplanare, a massima intensità di proiezione e di rendering volumetrico, rappresentano le tecniche ricostruttive più utilizzate per una idonea valutazione anatomica non solo delle vie escretrici, con immagini paragonabili a quelle dell'urografia convenzionale, ma anche delle strutture vascolari, con valutazioni utili ai fini della pianificazione chirurgica. Tuttavia, le ricostruzioni devono rappresentare solo un complemento alla indispensabile valutazione delle singole scansioni assiali, per non incorrere in evidenti errori diagnostici [4,13]. (M)

È ancora in fase di validazione l'utilità della cistoscopia virtuale nella diagnosi di tumore vescicale, la quale, per quanto metodica attraente, non presenta ad oggi un reale valore aggiunto in termini diagnostici, se non in specifiche condizioni [9,10], potendo infatti essere eseguita anche nei casi in cui è controindicata la cistoscopia tradizionale (cistite acuta, prostatite acuta, IPB, stenosi uretrale, ematuria franca, ecc) [14-16] o nel caso di patologia localizzata in un diverticolo [17]. (VL)

È infine necessario ricordare che, con la metodica TC multidetettore, si determina un incremento dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti, che deve essere pertanto limitata il più possibile, in particolare nei giovani pazienti, adottando specifici accorgimenti tecnici tuttora in fase di studio [11,12]. (M)

Risonanza Magnetica (RM)

Gli organi pelvici rappresentano un distretto anatomico privilegiato per lo studio con RM perché poco influenzati dai movimenti respiratori e dalla peristalsi intestinale: di conseguenza anche la vescica può essere visualizzata in maniera adeguata.

In letteratura è da sempre riportato un range molto ampio di accuratezza diagnostica della RM, compreso tra il 50 ed il 96% [18], verosimilmente in relazione alla tecnica di esecuzione dell'indagine.

Lo studio RM viene eseguito a vescica piena, così da dislocare le anse intestinali contigue e permettere una accurata valutazione delle pareti vescicali, sia prima che dopo iniezione di mdc paramagnetico (Gadolinio - Gd-DTPA), utilizzando preferibilmente bobine di superficie, che migliorano considerevolmente la qualità dell'immagine, grazie ad una superiore risoluzione spaziale ed a un elevato rapporto segnale/rumore. Le sequenze T1 dipendenti sono utili nella valutazione dell'estensione tumorale al grasso periviscerale e nel riconoscimento delle linfadenopatie, mentre le sequenze T2 dipendenti facilitano il riconoscimento delle lesioni, per l'elevato contrasto che si crea tra parete vescicale (ipointensa), lesione (ipointensa) e lume (iperintenso) [19,20]. L'uso di sequenze dinamiche dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto (Gd-DTPA) consente la valutazione dell'enhancement contrastografico delle vegetazioni e dell'estensione in profondità della malattia [21].

Grazie alle tecniche di Uro-RM, analogamente a quanto accade con l'urografia e con la TC, è possibile lo studio delle vie urinarie, al fine di ricercare lesioni uroteliali sincrone. A questo proposito, la prima tecnica sviluppata viene definita "Pielografia RM", in cui le sequenze ad elevata pesatura in T2 forniscono un imaging dei fluidi statici, quale l'urina nell'asse escretore renale, senza utilizzo di mezzo di contrasto endovenoso. Con tali sequenze, ottenute sia in apnea inspiratoria che con sincronizzazione del respiro, il segnale dell'urina viene esaltato fornendo una immagine a calco del lume delle vie escretrici, mentre la consensuale riduzione, sino all'annullamento completo, del segnale proveniente dai parenchimi e dai tessuti circostanti, contribuisce ad esaltarne ulteriormente il segnale. È la metodica ideale per lo studio dell'uropatia ostruttiva con dilatazione di grado variabile delle vie escretrici. Successivamente, si è affiancata la cosiddetta "Urografia RM escretoria", nella quale la visualizzazione delle vie escrettrici renali è resa possibile grazie alla escrezione renale del mezzo di contrasto paramagnetico, in maniera del tutto analoga a quanto si verifica in urografia convenzionale ed in uroTC. Essa prevede l'introduzione endovenosa a bolo di una dose standard di Gadolinio (0,1 mmol/Kg di peso corporeo), preceduta (da 30 secondi fino a 5 minuti) dall'iniezione di 5-10 mg di furosemide, con acquisizione di un ampio volume di immagine, comprendente i reni, le vie escrettrici e la vescica, circa 4-5 minuti dopo l'introduzione del contrasto, in fase quindi di eliminazione calico-pielica ed uretero-vescicale dello stesso. Come per l'urografia TC, le ricostruzioni bi- e tri-dimensionali vengono eseguite per la completa visualizzazione delle vie escrettrici. E' una metodica da considerare come valida alternativa all'urografia convenzionale od all'uroTC per la valutazione delle vie urinarie, anche in assenza di dilatazione delle stesse e per la possibilità di studiare le lesioni anche senza utilizzo di mezzo di contrasto ed in assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti [22]. (M)

Indicazioni

Le prime domande che si pone l'urologo davanti al sospetto di un tumore uroteliale sono:

- *quale esame deve utilizzare per primo?*
- *è sempre indicato eseguire una contrastografia prima di una resezione endoscopica?*
- *esiste ancora un ruolo per la "vecchia" Urografia in epoca di CT multidetettore e in particolare di Uro CT?*
- *quando utilizzare la Risonanza Magnetica?*

All'ecografia per via sovrapubica, le neoplasie vescicali sono riconoscibili più frequentemente come formazioni parietali ecogene, sessili o peduncolate, che non modificano la propria posizione con il variare del decubito del paziente. Quando adeguatamente eseguita, la sensibilità e la specificità nel riconoscimento di numero e dimensioni delle lesioni sono simili a quelle dell'urografia endovenosa e possono raggiungere il 95%, con il vantaggio di non esporre il paziente a radiazioni ionizzanti ed all'iniezione di mezzo di contrasto endovenoso [23]. (L)

L'introduzione dell'ecografia tridimensionale sembra poter apportare un valido contributo alla diagnosi di tumore vescicale, con valori di sensibilità e specificità del 96,4% e 88,8%, rispettivamente [24,25]. (VL)

Con la diffusione delle nuove metodiche di imaging, il ruolo dell'urografia nella patologia tumorale vescicale si è pressoché completamente esaurito ed attualmente l'indicazione principale di questo esame è rappresentata dal solo studio delle vie urinarie superiori, in pazienti selezionati. (M)

All'esame urografico, le neoplasie vescicali vengono identificate come lesioni parietali che determinano un'immagine di minus nei radiogrammi eseguiti a medio riempimento e nella fase post-minzionale. La sensibilità della metodica è limitata nei tumori di piccole dimensioni, in quanto una eccessiva concentrazione di mezzo di contrasto a livello vescicale può mascherare la presenza di lesioni aggettanti nel lume, mentre è elevata per lesioni superiori al centimetro.

La TC, idoneamente eseguita, nei pazienti con ematuria [1] è associata a valori di sensibilità e specificità nella diagnosi di tumore vescicale che raggiungono o superano il 90% [14, 26, 27]. Se paragonata alla urografia tradizionale, la TC è dotata di maggiore accuratezza diagnostica nell'identificazione delle lesioni uroteliali, con tempi di esecuzione inferiori [4], sebbene a fronte di una maggiore esposizione a radiazioni ionizzanti [11]. (M) Sebbene la TC consenta l'identificazione del tumore vescicale in oltre il 90% dei casi, il principale limite di tale metodica, così come di tutte le tecniche tomografiche di imaging, è legato all'incapacità di individuare lesioni piatte, riconoscibili invece solo con la visualizzazione cistoscopica diretta della mucosa vescicale [23]. (M) Inoltre, la diagnosi differenziale fra lesioni tumorali e lesioni di natura infiammatoria o fibrotica può spesso essere complessa, limitando pertanto la specificità della TC [1]. (M)

La RM è una tecnica di imaging accurata nella valutazione del tumore vescicale, con valori di accuratezza diagnostica di circa il 90% per lesioni inferiori al centimetro e fino quasi al 100% per lesioni di maggiori dimensioni, valori sostanzialmente sovrapponibili a quelli della TC [28,29]. (L) Essa risulta estremamente utile nella valutazione dei tumori localizzati a livello del pavimento e del collo vescicale e nella valutazione dell'estensione

tumorale a livello di prostata, vescichette seminali e retto [1,19]. (M) Tuttavia, gli alti costi e la minore disponibilità di apparecchiature RM nel territorio, non ne permettono un uso routinario nei pazienti con ematuria. Rispetto alla TC, la RM sembra inoltre avere il vantaggio di consentire una diagnosi differenziale tra tessuto tumorale ed alterazioni parietali post-biottiche, mediante l'utilizzo di studi dinamici dopo iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico, incrementando la sensibilità e la specificità dalla metodica dal 79% al 90% e dal 33% al 92%, rispettivamente [30]. (L)

Tuttavia, rispetto alla TC, l'urografia RM presenta alcuni limiti, legati alla scarsa capacità di discriminare formazioni calcifiche e bolle aeree, nonché una minore risoluzione spaziale, che ne limita l'accuratezza nell'ambito di piccole lesioni uroteliali [31]. (M) Quest'ultimo limite potrebbe tuttavia essere superato dall'introduzione di nuove sequenze, più rapide ed a maggiore risoluzione spaziale [1,20], nonché con nuove tecniche di cistoscopia virtuale RM [32]. (VL)

RACCOMANDAZIONI	
Si suggerisce l'ecotomografia come esame di primo livello in caso di sospetto tumore vescicale.	Sebbene non vi sia evidenza per raccomandare un esame diagnostico di primo livello in caso di ematuria macroscopica, in sede di consensus conference, l'opinione prevalente (91%) è stata a favore dell' ecografia. La sensibilità e la specificità possono raggiungere il 95% senza esporre il paziente a rischi ionizzanti.
Qualora sia necessario un esame per immagine di secondo livello si suggerisce la UroTC.	L'UroCT rappresenta l'esame di imaging dotato di maggiore sensibilità e specificità. Il limite risiede nella scarsa capacità di diagnosticare le lesioni piatte non muscoloinvasive. L'Urografia è stata pressoché completamente soppiantata dalla UroCT.

Bibliografia

1. Rafique M, Javed AA. Role of intravenous urography and transabdominal ultrasonography in the diagnosis of bladder carcinoma. Int Braz J Urol 2004; 30: 185-191.
2. Jinzaki M, Tanimoto A, Shinmoto H et al. Detection of bladder tumors with dynamic contrast-enhanced MDCT. AJR Am J Roetgentgenol 2007; 188(4): 913-918.
3. Xie Q, Zhang J, Wu PH et al. Bladder transitional cell carcinoma: correlation of contrast enhancement on computed tomography with histological grade and tumor angiogenesis. Clin Radiol 2005; 60(2): 215-223.
4. Kim JK, Park SY, Ahn HJ et al. Bladder cancer: analysis of multidetector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. Radiology 2004; 231 (3): 725-731.
5. Park SB, Kim JK, Lee HJ et al. Hematuria: portal venous phase multi detector row CT of the bladder – a prospective study. Radiology 2007; 245 (3): 798-805.

6. Caoili EM, Cohan RH, Inampudi P et al. MDCT urography of upper tract urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(6):1873-1881.
7. Anderson EM, Murphy R, Rennie ATM et al. Multidetector computed tomography urography (MDCTU) for diagnosing urothelial malignancy. *Clinical Radiology* 2007; 62: 324-332.
8. Beyersdorff D, Zhang J, Schöder H et al. Bladder cancer: can imaging change patient management? *Curr Opin Urol* 2008; 18: 98-10
9. Tsili ACh, Tsampoulas C, Chatziparaskevas N et al. Computed tomographic virtual cystoscopy for the detection of urinary bladder neoplasms. *Eur Urol* 2004; 46(5): 579-585.
10. Browne RF, Murphy SM, Grainger R et al. CT cystography and virtual cystoscopy in the assessment of new and recurrent bladder neoplasms. *Eur J Radiol* 2005; 53(1): 147-153.
11. Nawfel RD, Judy PF, Schleipman AR et al. Patient radiation dose at CT urography and conventional urography. *Radiology* 2004; 232(1): 126-132.
12. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW et al. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(2): 314-322.
13. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA et al. From the Archives of the AFIP. Neoplasms of the Urinary Bladder: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2006; 26: 553-580.
14. Tsampoulas C, Tsili AC, Giannakis D et al. 16-MDCT cystoscopy in the evaluation of neoplasms of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(3): 729-735.
15. Nambirajan T, Sohaib SA, Muller-Pollard C et al. Virtual cistocopy from computed tomography: a pilot study. *BJU International* 2004; 94: 828-831.
16. Yazgan C, Fitoz S, Atasoy C et al. Virtual cistocopy in the evaluation of bladder tumors. *Journal of Clinical Imaging* 2004; 28: 138-142.
17. Arslan H, Ceylan K, Harman M, Yilmaz Y et al. Virtual computed tomography cystoscopy in bladder pathologies. *International Braz J Urol* 2006; 32(2): 147-154.
18. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrastenhanced CT, T1 and T2 weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994; 193(1): 239-245.
19. Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1): 121-127.
20. Maeda H, Kinukawa T, Hattori R, et al. Detection of muscle layer invasion with submillimeter pixel MR images: staging of bladder carcinoma. *Magn Reson Imaging* 1995; 13(1): 9-19.
21. El Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Refaie HF et al. Diffusion-weighted MR imaging in diagnosis of superficial and invasive urinary bladder carcinoma: a preliminary prospective study. *Scientific World J* 2008; 8: 364-370.
22. Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004; 12: 545-555.
23. Scardapane A, Pagliarulo V, Fucilli F et al. Neoplasie uroteliali della vescica. *Radiol Med* 2008; 113[Suppl]: S75-S78.

24. Kocakoc E, Kiris A, Orhan I et al. Detection of bladder tumors with 3-dimensional sonography and virtual sonographic cystoscopy. *J Ultrasound Med* 2008; 27(1): 45-53.
25. Francica G, Bellini SA, Scarano F et al. Correlation of transabdominal sonographic and cystoscopic findings in the diagnosis of focal abnormalities of the urinary bladder wall: a prospective study. *J Ultrasound Med* 2008; 27(6): 887-894.
26. Lang EK, Thomas R, Davis R et al. Multiphasic helical computerized tomography for the assessment of microscopic hematuria: a prospective study. *J Urol* 2004; 171(1): 237-243.
27. Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP et al. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008; 249: 195-202.
28. Bernhardt TM, Schmidl H, Philipp C et al. Diagnostic potential of virtual cystoscopy of the bladder: MRI vs CT. Preliminary report. *Eur Radiol* 2003; 13(2): 305-312.
29. Beer A, Saar B, Zantl N et al. MR cystography for bladder tumor detection. *Eur Radiol* 2004; 14: 2311-2319.
30. Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996; 201(1): 185-193.
31. Browne RF, Meehan CP, Colville J, et al. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2005; 25(6): 1609-1627.
32. Suleyman E, Yekeler E, Dursun M et al. Bladder tumors: virtual MR cystoscopy. *Abdom Imaging* 2006; 31: 483-489.

5.1.3. Cistoscopia

La cistoscopia è da sempre considerato l'esame più affidabile nella diagnostica dell'ematuria e rappresenta una pietra miliare nella diagnostica dei tumori vescicali.[1-3] (M). L'urologo deve descrivere il numero di neoplasie, la loro posizione, la grandezza e la forma. Devono essere inoltre descritte aree arrossate che possono essere sospette per CIS. [4] (M)

Cistoscopia rigida o flessibile

La diffusione della cistoscopia flessibile sta promuovendo questo esame come primo esame invasivo ad essere praticato nel paziente sospetto di avere una neoplasia vescicale. E' ormai dimostrato (Soloway ,2002)[10] che la cistoscopia flessibile è in grado di riprodurre la stessa capacità di visualizzazione della cistoscopia rigida, ma è meglio tollerata. Essa serve a documentare l'esatta localizzazione di ogni anormalità che può essere fotografata o riportata in un diagramma. Deve essere studiata l'intera uretra e tutta la vescica, la quale deve essere distesa gradualmente. Deve essere evitata la sovradistensione che può impedire soprattutto la visualizzazione del CIS. Una citologia da lavaggio può essere associata nello stesso tempo [11] (H). Vista l'espansione della cistoscopia flessibile e le critiche su questo uso eccessivo, Kumar [14] ha voluto verificare se veramente la metodica è troppo utilizzata. Sono stati rivalutati i risultati di 1390 cistoscopie flessibili effettuate in 1 anno e sono stati analizzati i risultati delle cistoscopie effettuate (295) per indicazioni non standard (altre che ematuria e follow-up di neoplasie) Il 46.14% di queste 295 cistoscopie era positivo e di queste il 6.1% diagnosticava neoplasie vescicali. Le conclusioni sono state che la cistoscopia flessibile ha modificato il trattamento nel 14.08% dei pazienti ed è stata d'aiuto alla diagnosi nel 32.06%. La procedura non è iperusata e va utilizzata anche a domicilio. (VL)

Nel confronto con l'ecografia la letteratura è controversa: dall'assenza nelle indicazioni proposta da Bradford [15], ai risultati proponibili di confronto tra le due metodiche (cistoscopia ed ecografia) con il dato storico (1989) di Davies (95% di identificazione ecografica su 40 casi)[16] ai dati più recenti di Francica (sensibilità del 91.4% e specificità del 79.3% in uno studio prospettico condotto su 112 pazienti)[17] (L).

Anestesia

La cistoscopia flessibile ambulatoriale è il gold standard per il follow-up dei pazienti affetti da neoplasia vescicale superficiale (Herr 1990)[18]. Sono stati fatti numerosi studi, alcuni molto recenti, per valutare la necessità di anestesia locale e che tipo di anestesia. {Tab 5.1.-2}

Viene utilizzato un nuovo metodo di anestesia locale per la cistoscopia rigida; essendo

Tab. 5.1. -2 Necessità di anestesia in corso di cistoscopia

Autore	Confronto	Risultati
Kobayashi 2003 ¹⁹	Oxybuprocaina 0.2% vs gel lubrificante	Nessuna differenza
McFarlane 2001 ²⁰	Lidocaina 2% (10-20 ml) vs gel lubrificante	Nessuna differenza
Palit 2003 ²¹	Lignocaina 2% gel vs gel idrosolubile	Nessuna differenza
Birch 1994 ²²	Lignocaina 2% vs gel lubrificante	Nessuna differenza
Ho 2003 ²³	Lignocaina 2% vs gel lubrificante	Meglio gel
Choong 1997 ²⁴	Lignocaina 2% vs gel lubrificante (attesa)	Meglio lignocaina con attesa
Herr 2001 ²⁵	Lignocaina 2% cisto immediata o a 15 min	Nessuna differenza
Herr 2001(finale) ²⁶	Lignocaina 2% cisto immediata o a 15 min	Nessuna differenza
Holmes 2001 ²⁷	Lignocaina 2% vs gel lubrificante	Meglio lignocaina
Thompson 1999 ²⁸	Lignocaina 2% a 4° C vs 22° C vs 40°C	Meglio 4°C
Khan 2002 ²⁹	Lignocaina 2% 2 s vs 10 s	Meglio lenta

l'area perineale sfinterica la parte più sensibile viene effettuato un blocco anestetico con iniezione di anestetico locale(10-20 mL di lidocaina 1%) in questa area (TUSB – trans-perineal-sfinteric-bloc). 50 pz vengono trattati in questo modo.

Altri 50 vengono sottoposti ad instillazione endouretrale di gel contenente lidocaina (30 mL al 2%) e altri 50 ad instillazione endouretrale di gel neutro.

L'anestetico non è quindi risultato superiore al semplice lubrificante. (H)

Due recenti studi cross-over [30, 31], uno dei quali effettuato in due consecutive occasioni di follow-up degli stessi pazienti [31] hanno dimostrato che il dolore avvertito per l'instillazione dell'anestetico è paragonabile a quello dell'inserzione del cistoscopia e dell'osservazione: l'applicazione dell'anestetico non sembra aver vantaggi in corso di cistoscopia flessibile. (H)

Risultato analogo viene dallo studio di Chen [32] dove viene dimostrato che l'uso di un semplice lubrificante è più conveniente, più veloce e più economico che applicare un gel con lidocaina. Il punteggio nel dolore, il grado di dolore, la necessità di trattamento analgesico dopo cistoscopia sono simili nei due gruppi. (H)

Per la cistoscopia rigida le cose sono diverse: due recenti lavori segnalano l'intolleranza

dei pazienti a questo tipo di procedura nel follow-up stressando l’impatto negativo sulla QoL [33] e lo sviluppo di nuovi metodi per la sorveglianza della neoplasia vescicale NMI [34] (H).

Recentemente è stata proposta una tecnica di anestesia dell’uretra sfinterica trans perineale (TUSB). Essendo l’area perineale sfinterica la parte più sensibile viene effettuato un blocco anestetico con iniezione trans perineale di anestetico locale. La tecnica è molto efficace e viene proposta dagli AA nei centri dove la cistoscopia flessibile non è disponibile [35] (H/M).

L’associazione della lidocaina al DMSO (veicola più velocemente ed è utilizzato anche come analgesico locale, antiinfiammatorio ed antiossidante) nella cistoscopia rigida causa meno dolore rispetto alla semplice lidocaina [36] (H).

Nelle donne la lidocaina spray e la lidocaina gel producono un effetto anestetico simile in corso di cistoscopia rigida [37] (H).

Profilassi antibiotica in cistoscopia

L’uso della profilassi antibiotica in corso di cistoscopia è ancora controverso. Turan [42] in uno studio prospettico che includeva 75 pz ha concluso che la cistoscopia rigida ambulatoriale non necessita di profilassi antimicrobica se non sono presenti specifiche indicazioni (piuria) (L).

Nella review di Bootsma [43] vengono analizzati 4 lavori di 9 trovati in letteratura {Tab. 5.1. -3}. Di questi 2 (Wilson 2005 e Tsugawa 1998) non trovano una riduzione di batteriuria o IVU con l’antibiotico. Gli altri 2 (Jimenez Cruz 1993 e McDermott 1988) trovano una significativa riduzione di IVU e batteriuria rispettivamente. Si può concludere che c’è una scarsa o moderata evidenza per l’uso dell’antibiotico in profilassi nella cistoscopia,in assenza di fattori di rischio (M).

Tab 5.1.-3 Profilassi antibiotica versus non profilassi in cistoscopia [43]

Autore	Livello di evidenza *	Tipo di studio	Numero di pazienti	Risultati IVU
Wilson 2005	1B	RCT,db	234 (122/112)	0.82%/0.89%
Tsugawa 1998	2B	RCT	45 (24/21)	0/0
Jimenez Cruz 1993	2B	RCT	2172 (1057/1115)	10.2%/2.5%
MacDermott 1988	2B	RCT	98 (51/47)	15.7%/2%

* secondo criteri PNLG/CEVEAS

Cistoscopia e istologia

Alcuni studi hanno valutato l'accuratezza della cistoscopia e della citologia nel prevedere aspetti istopatologici di lesioni sospette. Lo studio di Mitropoulos [44] su 146 pz sottoposti a cistoscopia rigida ambulatoriale conferma il valore diagnostico della cistoscopia nel distinguere una lesione benigna da una maligna. La cistoscopia è meno soddisfacente nella caratterizzazione del grado e dello stadio (L)

Nel lavoro di Svatek [45] sono stati valutati i dati provenienti da 2 istituti nei quali erano state praticate biopsie di pz in precedenza sottoposti a cistoscopia ambulatoriale: si conclude che i pz senza una storia di TCC che hanno una lesione sospetta possono non avere bisogno di biopsia se il citologico è negativo. (L)

Nel 2001 Cina [46] ha praticato uno studio che conferma che la cistoscopia è una eccellente modalità per distinguere fra lesioni benigne e maligne, ma non è altrettanto precisa nella valutazione del grado e nella presenza di invasione (L).

Herr [47] ha voluto verificare se la cistoscopia flessibile ambulatoriale è in grado di identificare le forme papillari non infiltranti allo scopo di concludere con un trattamento ambulatoriale. Dei 144 pz inseriti nello studio cistoscopicamente furono classificati 97 Ta G1, 47 Ta G3 o T1. La successiva verifica istologica portò al dato che la cistoscopia aveva predetto correttamente nel 93% dei Ta G1, fino al 99% se la citologia era negativa. Conclude che l'urologo è in grado di identificare correttamente con la cistoscopia e quindi può praticare la folgorazione con sicurezza nel paziente ambulatoriale (VL).

L'analisi multivariata con modello di regressione logistica praticata nello studio di Satoh [48] rileva che la grandezza, il tipo e la configurazione della neoplasia sono fattori indipendenti e significativi di predizione dell'invasione muscolare. (M)

Le aree eritematose viste alla cistoscopia (red patches) sono risultate istologicamente maligne solo nel 12% dei casi e sempre in pz sopra i 60 anni e spesso (16 su 23) in pz con anamnesi positiva per TCC [49]. (L)

Cistoscopia in fluorescenza

La cistoscopia a fluorescenza consiste nella somministrazione mediante catetere di un agente fotodinamico in vescica (ALA: Acido Ammino Levulinico; Hexvix®: Esaminolevulinato 5-ALA).

L'agente viene incorporato nelle cellule in relazione alla loro attività metabolica consentendo di differenziare, dopo una stimolazione appropriata con luce blu, i tessuti neoplastici da normali per l'intensità di emissione di luce rossa. La cistoscopia a fluorescenza ha dimostrato di aumentare la capacità di identificare lesioni neoplastiche della vescica [50] (L), specialmente lesioni piane e il CIS [6,8] (L), di influenzare il percorso diagnostico/terapeutico susseguente [57] (L) e il tasso di recidiva rispetto alla cistoscopia standard [58] (L) mentre non sembra avere un effetto sulla progressione delle neoplasie T1 di alto grado [59] (VL). Nello studio di Witjes [51] (VL) (Tabella 5.1.-4) viene riportata specificità e sensibilità della cistoscopia a fluorescenza rispetto alla cistoscopia standard acquisita in 10 lavori della letteratura.

Il principale fenomeno clinico attinente la cistoscopia a fluorescenza è l'incremento della percentuale di diagnosi del Cis. A questo riguardo, lo studio multicentrico di Fradet [8] (L) valuta il numero di pazienti in cui la diagnosi di CIS fu fatta con fluorescenza o con luce bianca. In tutti i pazienti fu effettuata prima la cistoscopia con luce bianca e poi la cistoscopia con HAL. Nei 196 pazienti valutabili la proporzione di pazienti in cui una

Tab.5.1. -4 Confronto tra sensibilità e specificità della cistoscopia a fluorescenza e della cistoscopia a luce bianca nell'identificare le lesioni vescicali. [51]

Autore	fotosensibilizzante	cistoscopia a fluorescenza		cistoscopia a luce bianca	
		sensibilità (%)	specificità (%)	sensibilità (%)	specificità (%)
Kriegsmair 1996	ALA	97	67	73	69
Riedl 1999	ALA	95	43	76	NR
Filbeck 1999	ALA	96	67	68	66
Koenig 1999	ALA	87	59	84	NR
Al-Shukri 2000	ALA	86	52	78	31
Jichlinski 2003	Hexvix®	76	79	46	93
Schmidbauer 2004	Hexvix®	97	NR	78	NR
Jocham 2005	Hexvix®	96	NR	77	NR
Fradet 2007 (CIS)	Hexvix®	92	NR	68	NR
Grossman 2007	Hexvix®	95	NR	83-86*	NR
* Rispettivamente stadio Ta e T1 ALA: Acido Ammino Levulinico; Hexvix®: Esamminolevulinato 5-ALA. CIS: carcinoma in situ; NR: sono riferite solo le percentuali di falsi positivi ma la specificità non è calcolata.					

o più lesioni da Ca in situ furono trovate con la cistoscopia con HAL fu maggiore del 5% ipotizzato nel prospettare lo studio ($p = 0.0022$). Delle 113 lesioni da CIS trovate in 58 pazienti 104 furono identificate con HAL (92%) e 77 con luce bianca (68%). La percentuale di CIS diagnosticati con fluorescenza aumentò del 56.8% rispetto alla cistoscopia con luce bianca. La media dei falsi positivi alla cistoscopia con HAL fu più alta che alla cistoscopia con luce bianca (39% vs 31%). Lo studio di Schmidbauer [6] (M) multicentrico, ampio, con significativo numero di pazienti, paragona la cistoscopia con HAL a quella standard nella diagnostica del CIS in soggetti con sospetto di neoplasia vescicale. Di 83 pazienti con CIS (39%) la lesione fu identificata in 80 (96%) dalla cistoscopia con HAL e in 64 (77%) dalla cistoscopia a luce bianca: quindi la cistoscopia con HAL ha determinato un 28% in più di casi di CIS. Inoltre la cistoscopia con HAL ha diagnosticato il 97% di tutte le lesioni contro il 78% identificato alla cistoscopia tradizionale. Le lesioni falsamente positive furono del 13% contro il 10% della cistoscopia a luce bianca.

Per quanto concerne la modalità di esecuzione della cistoscopia a fluorescenza, nello studio di Loidl [52](L) l'obiettivo è paragonare la cistoscopia flessibile con HAL alla cistoscopia rigida con HAL, la cistoscopia flessibile a luce bianca e a quella rigida a luce bianca. Dei 41 pazienti positivi (su 45 studiati) 39 furono diagnosticati con cistoscopia flessibile con HAL, 40 con cistoscopia rigida con HAL. Per le lesioni CIS la cistoscopia flessibile con HAL identificò l'82.4% contro il 92.2% della rigida con HAL. Si conclude che

la cistoscopia flessibile in fluorescenza è paragonabile nei risultati a quella rigida e mostra superiorità diagnostica rispetto alla luce bianca. Witjes [53](L) ha praticato uno studio crossover su 20 pazienti confrontando cistoscopia flessibile in fluorescenza, cistoscopia rigida in fluorescenza e cistoscopia rigida a luce bianca praticando consecutivamente tutte e tre le tecniche. Su 20 soggetti 19 furono positivi (14 identificati con flessibile in fluorescenza, 17 con rigido in fluorescenza, 15 con rigido a luce bianca); delle 27 lesioni trovate, 19 furono identificate con la cistoscopia flessibile, 23 con la rigida e 20 con la rigida a luce bianca.

Cistoscopia in NBI (NARROW BAND IMAGING)

Nella letteratura più recente sono comparsi tre lavori su una nuova tecnica applicata alla cistoscopia flessibile: la NBI. La banda stretta della luce (narrow-band) è fortemente assorbita dall'emoglobina e penetra solo sulla superficie del tessuto, aumentando la visibilità dei capillari e di altre strutture delicate di superficie attraverso un aumento del contrasto tra il tumore superficiale e la normale mucosa. Non prevede instillazioni ed è utilizzabile un numero illimitato di volte per ogni procedura.

Il primo studio apparso in letteratura è quello di Bryan [54] in cui 29 pazienti sottoposti a cistoscopia flessibile con luce bianca furono rivalutati con NBI. La cistoscopia con luce bianca mostrò 64 localizzazioni neoplastiche superficiali, mentre la NBI mostrò altre 15 neoplasie con una media di 0.52 per paziente ($P < 0.001$). Gli AA suggeriscono l'uso della tecnica in pazienti con malattia ricorrente in aggiunta alla tecnica tradizionale. (M)

Nel lavoro di Herr [55] effettuato su 427 pazienti in 103 fu trovata recidiva (24%) con 90 casi identificati con entrambe le tecniche (87%) e 13 casi identificati solo dalla cistoscopia NBI. Con la cistoscopia a luce bianca furono identificati 231 tumori (2.3 per paziente) con la cistoscopia NBI 334 tumori (3.4 per paziente). Nei 58 tumori identificati solo con NBI 33 erano Cis e 25 Ta. In questo studio la sensibilità della cistoscopia NBI per la diagnosi di Cis è risultata il 100% contro l'83% dello standard. Il tasso globale di falsi positivi alla biopsia è invece stato il 13% (L).

RACCOMANDAZIONI

In caso di ecografia positiva, si suggerisce di non eseguire la cistoscopia ambulatoriale prima della resezione endoscopica trans uretrale.

In caso di ecografia negativa si raccomanda la cistoscopia ambulatoriale con strumento flessibile

Non si raccomanda l'uso dell'anestetico locale e della profilassi antibiotica in ogni caso.

In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, l'opinione prevalente (94%) della Consensus Conference è stata che la cistoscopia ambulatoriale preoperatoria in caso di ecografia positiva possa essere omessa.

Attualmente il cistoscopio flessibile dovrebbe sostituire quello rigido in quanto, a parità di sensibilità, determina meno discomfort al paziente.

Con il cistoscopio flessibile può essere omessa l'anestesia transuretrale: è sufficiente l'uso di un lubrificante.

La profilassi antibiotica può essere omessa in assenza di piuria e se vengono rispettate le usuali norme di asepsi.

Bibliografia

1. Barocas D.A. and Clark P. E. "Bladder Cancer" Current Opinion in Oncology 2008, 20:307–314
2. Linee guida EAU 2008
3. Linee guida Auro 2001
4. Pashos C.L.,Botteman M.F.,Laskin L.B.,Redaelli A. : Bladder Cancer - Epidemiology, Diagnosis, and Management - Cancer Practice November/December 2002, Vol. 10, No. 6 311-322 American Cancer Society
5. Amling C.L. Diagnosis and Management of Superficial Bladder Cancer Current Problems. in Cancer Volume 25 Number 4 July/August 2001
6. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M and Marberger M: Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy. J Urol 2004; 171: 135.
7. Witjes J.A. Review Bladder Carcinoma in Situ in 2003: State of the Art Eur Urol 45 (2004) 142–146
8. Fradet Y.,Grossman H.B.,Gomella L.,Lerner S.,Cookson M.,Albala D.,Droller M.J. _ on behalf of the PC B302/01 Study Group A Comparison of Hexaminolevulinate Fluorescence Cystoscopy and White Light Cystoscopy for the Detection of Carcinoma In Situ in Patients With Bladder Cancer: A Phase III, Multicenter Study J Urol 2007 178, 68-73
9. Denzinger S.,Burger M.,Walter B.,Knuechel R.,Roessler W.,Wieland W. F.,Filbeck T. : Clinically Relevant Reduction in Risk of Recurrence of Superficial Bladder Cancer Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence Diagnosis: 8-Year Results of Prospective Randomized Study Urology 69 (4), 2007
10. Soloway MS, Sofer M, and Vaidya A: Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 167: 1573–1583, 2002.
11. Carmack A.J.K. and Soloway M.S. Review : The diagnosis and staging of bladder cancer: from RBCs to TURs Urology 67 (Suppl 3A): 3–10, 2006
12. Sung Kyu Hong, Curie Ahn, Hyeon Hoe Kim: The value of cystoscopy as an initial diagnostic modality for asymptomatic microscopic hematuria J Korean Med Sci 16 : 309-312 2001
13. Goldberg R.P., Sherman W., Sand P. K. : Cystoscopy for lower urinary tract symptoms in urogynecologic practice: the likelihood of finding bladder cancer Int Urogynecol J (2008) 19:991–994
14. Kumar V., Patela H.R., Nathana S.M., Millera R.A., Lawson A.H. : Do We Need to Perform Cystoscopy on All Adults Attending Urology Centres as Outpatients? Urol Int 2004; 73: 198–200
15. Bradford T.J., Montie J.E., Hafez K.S. : The role of imaging in the surveillance of urologic malignancies Urol Clin N Am 33 (2006) 377-396
16. Davies A.H, Cranston D., Meagher T, Fellows G.J. : Detection of recurrent bladder tumors by transrectal and abdominal ultrasound compared with cystoscopy Br J of Urol (1989) 64 409-411
17. Francica G., Bellini S.A., Scarano F., Miragliuolo A., De Marino F.A., Maniscalco M. : Correlation of transabdominal sonographic and cystoscopic findings in the diagnosis of focal abnormalities of the urinary bladder wall – A prospective Study J Ultrasound Med 2008; 27:887-894
18. Herr, H. W.: Outpatient flexible cystoscopy and fulguration of recurrent superficial bladder tumors. J Urol, 144: 1365, 1990
19. Kobayashi T, Nishizawa K, and Ogura K: Is installation of anaesthetic gel necessary in flexible cystoscopic examination? A prospective randomized study. Urology 61: 65–68, 2003.

20. McFarlane N, Denstedt J, Ganapathy S, et al: Randomized trial of 10 ml and 20 ml of 2% intraurethral lidocaine gel and placebo in men undergoing flexible cystoscopy. *J Endourol* 15: 541–544, 2001
21. Palit V, Ashurst HN, Biyani CS, et al: Is using lignocaine gel prior to flexible cystoscopy justified? A randomized prospective study. *Urol Int* 71: 389–392, 2003.
22. Birch BRP, Ratan P, Morley R, et al: Flexible cystoscopy in men: is topical anaesthesia with lignocaine gel worthwhile? *Br J Urol* 73: 155–159, 1994.
23. Ho KJ, Thompson TJ, O'Brien A, et al: Lignocaine gel: does it cause urethral pain rather than prevent it? *Eur Urol* 43:194–196, 2003.
24. Choong S, Whitfield HN, Meganathan G, et al: A prospective, randomized, double-blind study comparing lignocaine gel and plain lubricating gel in relieving pain during flexible cystoscopy. *Br J Urol* 80: 69–71, 1997.
25. Herr HW, and Schneider M: Outpatient flexible cystoscopy in men: a randomized study of patient tolerance. *J Urol* 165: 1971–1972, 2001.
26. Herr HW, and Schneider M: Immediate versus delayed outpatient flexible cystoscopy: final report of a randomized study. *Can J Urol* 8: 1406–1408, 2001.
27. Holmes M, Stewart J, and Rice M: Flexible cystoscopy: is the volume and content of the urethral gel critical? *J Endourol* 15: 855–858, 2001.
28. Thompson TJ, Thompson N, O'Brien A, et al: To determine whether the temperature of 2% lignocaine gel affects the initial discomfort which may be associated with its instillation into the male urethra. *BJU Int* 84: 1034–1037, 1999.
29. Khan MA, Beyzade B, Tau W, et al: Effect of the rate of delivery of lignocaine gel on patient discomfort perception prior to performing flexible cystoscopy. *Urol Int* 68: 164–167, 2002
30. Kobayashi T, Nishizawa K, Mitsumori K, K. Ogura : Instillation of anesthetic gel is no longer necessary in the era of flexible cystoscopy: a crossover study *J of Endourol* 18(5), 2004 483–486
31. Chitale S., Hirani M., Swift L., Ho E.: Prospective randomized crossover trial of lubricant gel against an anaesthetic gel for outpatient cystoscopy *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:164–167
32. Chen Y.T., Hsiao P.J., Wong W.Y., C.C. Wang, Yang S.S.D, Hsieh C.H. : Randomized Double-Blind Comparison of Lidocaine Gel and Plain Lubricating Gel in Relieving Pain During Flexible Cystoscopy *J of Endourol* 19 (2) : 163–166 2005
33. Müezzinoğlu T., Ceylan Y., Temeltas G., Lekili M., Büyüksu C. : Evaluation of Pain Caused by Urethrocystoscopy in Patients with Superficial Bladder Cancer: A Perspective of Quality of Life *Onkologie* 2005;28:260–264
34. Madelon N.M. van der Aa, Steyerberg E.W., Sen E.F., Zwarthoff E.C., Kirkels W.J., Van der Kwast T. H., M.L. Essink-Bot : Patients' perceived burden of cystoscopic and urinary surveillance of bladder cancer: a randomized comparison *BJU Int* 101 1106–1110 2007
35. Al-Hunayan A., Kehinde E.O., Shihab-Eldeen A., Abdulhalim H., Al-Saraf A. An assessment of the clinical utility of transperineal urethrosphincteric block (TUSB) in outpatient rigid cystoscopy: a single-blind, randomized study *Int Urol Nephrol* 2008 Jul 15 E-pub ahead of print
36. Demir E., Kilciler M., Bedir S., Erken U. : Patient Tolerance during Cystoscopy : A Randomized Study Comparing Lidocaine Hydrochloride Gel and Dimethyl Sulfoxide with Lidocaine *J of Endourol* 2008 22(5) : 1027–1029
37. Choe J.H., Kwak K.W., Hong J.H., Lee H.M. : Efficacy of Lidocaine Spray as Topical Anesthesia for Outpatient Rigid Cystoscopy in Women: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial *Urology* 71 (4), 2008 561–566

38. Muraishi O.,Mitsu S.,Suzuki K.,Koshimizu T.,Tokue A. : A technique for resection of small bladder tumor using a flexible cystoscope on an outpatient basis: bladder tumor resection with newly designed hot cup forceps J Urol 166, 1817–1819, 2001
39. Kawakami M.,Ishikawa M.,Kontani K.,Iijima K.,Kobayashi S.,Nishizawa O. : Case Report: Flexible video cystoscope with built-in high-frequency cauterizing element for transurethral resection of bladder tumor Int J of Urol (2001) 8, 713–714
40. Herr H.W.,Donat S.M.,Reuter V.E : Management of Low Grade Papillary Bladder Tumors J Urol 178, 1201-1205, 2007
41. Jonler M.,Lund L.,Bisballe S. : Holmium:YAG laser vaporization of recurrent papillary tumours of the bladder under local anaesthesia BJU Int 94 322-325 2004
42. Turan H., Balci U.,Erdinc F.S.,Tulek N.,Germiyanoglu C. : Bacteriuria, pyuria and bacteremia frequency following outpatient cystoscopy Int J of Urol (2006) 13, 25–28
43. Bootsma A.M.J.,Laguna Pes M.P.,Geerlings S.E.,Goossens A. : Antibiotic Prophylaxis in Urologic Procedures: A Systematic Review In press Eur Urol 2008 2475 1- 17
44. Mitropoulos D.,Febu Ph.D.,Kiroudi-Voulgari A.,Nikolopoulos P.,Manousakas T.,Zervas A.: Accuracy of Cystoscopy in Predicting Histologic Features of Bladder Lesions J of Endourol 19(7), 861-864 2005
45. Svatek R.S.,Lee D.,Lotan Y. : Correlation of office-based cystoscopy and cytology with histologic diagnosis: how good is the reference standard? Urology 66 (1), 65-68 2005
46. Cina S.J.,Epstein J.I.,Endrizzi J.M.,Harmon W.J., Seay T.M.,Schoenberg M.P. : Correlation of Cystoscopic Impression With Histologic Diagnosis of Biopsy Specimens of the Bladder. Human Pathology 32(6) 630-637 2001
47. Herr H.W.,Donat S.M.,Dalbagni G. : Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder J Urol 168, 978–980 2002
48. Satoh E.,Miyao N.,Tachiki H.,Fujisawa Y. : Prediction of muscle invasion of bladder cancer by cystoscopy Eur Urol 41 178-181 (2002)
49. Swinn M.J.,Walker M.M.,Harbin L.J.,Adshead J.M.,Witherow R.O'N,Vale J.A.,Patel A. : Biopsy of the Red Patch at Cystoscopy: Is It Worthwhile? Eur Urol 45 471–474 (2004)
50. P Jichlinski Review : New diagnostic strategies in the detection and staging of bladder cancer Current Opinion in Urology 2003, 13:351–355
51. Witjes J.A., Douglass J. Review :The role of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in bladder cancer Nat Clin Pract Urol 4 542-549 2007
52. Loidl W.,Schmidbauer J.,Susani M.,Marberger M.: Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinate induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance? Eur Urol 47 323–326 2005
53. Witjes J.A.,Moonen P.M.J.,van der Heijden A.G.:Comparison of hexaminolevulinate based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer : results of a prospective phase II study Eur Urol 47 319–322 (2005)
54. Bryan R.T.,Billingham L.J.,Wallace D.M.: Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder BJU Int 101,702-706 2007
55. Herr H.W.,Donat S.M. : A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumor recurrences BJU Int 102,1111-1114 2008
56. Ueda T., Nakagawa M., Okamura M., Tanoue H., Yoshida H., Yoshimura N. : New cystoscopic diagnosis for interstitial cystitis/painful bladder syndrome using narrow-band imaging system Int J of Urol 15,1039-1043 2008

5.1.4. Markers diagnostici

Morfologici

A tutt'oggi l'unico marker utilizzato universalmente nella pratica clinica è la citologia urinaria (CU)[1]. La CU, esame non invasivo e ben accetto dal paziente, è di basso costo ed ha alta specificità (84-100 %) - {Tab.5.1.-5.} E' un esame che tuttavia ha per limiti principali la bassa sensibilità (24-81%), in particolare nei tumori vescicali di basso grado [2], la necessità di una corretta preparazione ed allestimento dell'esame ed una accuratezza che dipende dall'esperienza dell'anatomo patologo [3]. Il campione urinario deve essere accompagnato da una dettagliata descrizione della storia clinica del paziente, dalle modalità di conservazione del campione stesso e da ogni dettaglio riguardante terapie precedenti o in atto.

L'accuratezza diagnostica può infatti essere inficiata dallo scarso numero di cellule esfoliate, da concomitanti infezioni urinarie, dalla presenza di calcoli o da precedenti instillazioni endovesicali. Il campione può essere ottenuto da una minzione spontanea, da catetere vescicale o da lavaggio vescicale, peraltro il lavaggio vescicale non aumenta l'accuratezza diagnostica dell'esame [4]. Importante è la modalità di raccolta e conservazione dei campioni utilizzati per la CU, dovendo essere eseguita su urine fresche con adeguata fissazione e ritenendo le urine del mattino non adeguate per la citolisi spesso presente che porta ad un campione di cattiva qualità [4]. La citologia urinaria è di prassi eseguita su tre campioni diversi di urine ottenuti in 3 giorni consecutivi poichè la sensibilità aumenta aumentando il numero dei campioni esaminati (dal 43.9 % esaminando un solo campione al 66.7% con tre campioni) ed aumentando il volume del campione analizzato >10ml) [4].

A fronte di una larga concordanza di opinioni è però interessante sottolineare i risultati di 2 recenti metanalisi [2, 9] che portano a conclusioni sorprendentemente diverse per quanto riguarda la sensibilità e la specificità mediane. Lokenswar a fronte di una sensibilità mediana tra le migliori riportate in letteratura su urine spontanee (67%) riporta una netta riduzione della specificità (80%). Lotan invece riporta una sensibilità mediana del 34% con una specificità del 99%. Tali dati apparentemente discordi possono derivare dal fatto che alcune scuole rendono conto nel referto solo di atipie indiscutibilmente riferibili a neoplasia ottenendo così una elevata specificità a fronte di una bassa sensibilità; altri considerano atipie anche alterazioni che con indagine successive (ecografia e cistoscopia) risulteranno in parete neoplastiche ed in parte reattive ottenendo una migliore sensibilità ma bassa specificità. Entrambi gli AA riportano inoltre una bassa sensibilità della citologia urinaria per il carcinoma in situ (CIS) rispettivamente del 56 e 63%, in contrasto con quanto ritenuto dalla maggioranza degli autori, evidenziando la difficoltà a diagnosticare i CIS in presenza di forme pagetoide, cellule neoplastiche di piccola taglia e flogosi.

Risulta quindi evidente la necessità di sostituire o di affiancare alla citologia urinaria uno o più markers in grado di potenziarne le già buone performances.

Biomolecolari

Il marker ideale dovrebbe essere non-invasivo, tecnicamente semplice, poco costoso e con elevata accuratezza diagnostica; dovrebbe avere un alto valore predittivo positivo

(PPV) per evitare indagini diagnostiche non necessarie per falsi positivi e un alto valore predittivo negativo (NPV) per evitare il rischio di progressione per tumori vescicali non diagnosticati [10]

Nella {Tab.5.1.-6.} sono riassunte le caratteristiche relative ai markers che negli ultimi anni si sono messi in evidenza per i risultati ottenuti e per le possibili future implicazioni nell’iter diagnostico e nel follow-up dei TCC, sottolineandone vantaggi e svantaggi.

Come deducibile dalla tab. 2, l’analisi degli studi pubblicati dal 2004 ad oggi non permette di evidenziare markers diagnostici di tale forza da sopravanzare la citologia urinaria, mostrando per tutti bassi livelli di evidenza (L).

E’ però da sottolineare come la FISH, anche se costosa e complessa, possa avere un ruolo prognostico ed abbia sensibilità maggiore rispetto alla citologia (in particolare nei CIS e nei bassi gradi) così come la telomerasi.

Tab. 5.1.-5 Sensibilità e specificità della citologia urinaria (pubblicazioni 2004-2008)				
Autore	Rivista	Casi	VUC Sensibilità	VUC Specificità
Garbar C [5]	Cythopathology 2007	592	LG 40% HG 70% CIS 81%	99%
May M [6]	Urology 2007	166	71%	84%
Moonen PM [7]	Eur Urol 2007	113	41%	90%
Junker K [8]	Cytogenet Genome Res 2006	141	24% G1 14% G2 40% G3 50%	90%
Planz B [4]	Eur J Surg Oncol 2005	626	38%	98.3%
LG: Low grade; HG: High grade; CIS: carcinoma in situ; VUC: voided urine cytology				

Tab. 5.1. -6: Marker diagnostici carcinoma vescicale

Test	Marker	Mate- riale indagato	Sensi- bilità	Speci- ficità	Vantaggi	Svantaggi
BTA stat [2, 11]	Proteina fattore H complemento	urine	24-89%	52-93%	ambula- toriale	falsi positivi nelle patologie benigne
BTA TRAK [11, 12]	Proteina fattore H complemento	urine	57-79%	48-95%		falsi positivi nelle patologie benigne
NMP22 [13, 14, 15, 16, 17, 18]	Proteina Nucleare	urine	49.5- 65%	40- 87.3%	non influenzato da precedenti terapie (BCG), buona sensibilità nei bassi gradi	cut-off non definito, alta variabilità nell'accura- tezza predittiva
Survivina [19, 20, 21]	Proteina inibitore apoptosi	urine	64-94%	93- 100%	sensibilità e specificità	necessari ulteriori studi
BCLA-4 [22, 23]	Proteina matrice nucleare	urine	95-96%	89- 100%	sensibilità e specificità	necessari ulteriori studi
UBC [2]	Citocheratina 8,18	urine	13-75%	65-75%		falsi positivi nelle patologie benigne, influenzato da precedenti terapie (BCG)
Cyfra 21 [2, 24]	Citocheratina 19	urine	75,5- 96,9%	67,2- 71%	sensibilità e specificità	necessari ulteriori studi
Acido ialuronico- ialuronidasi [25, 26]	Componenti matrice solubile	urine	83-94%	80%	60% "falsi positivi" recidivano a 5 mesi	necessari ulteriori studi
Immunocyt [27]	Antigeni superficie cellulare	urine	38- 100%	75-90%	buona sensibilità nei bassi gradi	alta variabilità inter osservatore
Telomerasi [28, 29, 30, 31]	hTERT	cellule esfoliate	70- 100%	60-70%	sensibilità, indipendente da grado e stadio	influenzata da età ed infiamma- zione

FISH [2, 32, 33, 34, 36, 37]	Alterazioni cromosomi 3,7,17e 9p21	cellule esfoliate	69-87%	89-96%	sensibilità e specificità, non influenzato da precedenti terapie (BCG)	complesso e costoso
MSA [2, 38, 39]	Frammenti di DNA	cellule esfoliate	72-97%	80- 100%	buona sensibilità nei bassi gradi	complesso e costoso

RACCOMANDAZIONI

In caso di ecografia negativa si suggerisce l'utilizzo della citologia urinaria.

I marcatori bio-molecolari non sono raccomandati nella diagnosi della neoplasia vescicale.

In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, l'opinione prevalente (97%) della Consensus Conference è stata a favore dell'uso della citologia urinaria nei casi con sospetta neoplasia uroteliale ed ecografia negativa.

Il 45% lo suggerisce anche in caso di ecografia positiva (in quanto può indirizzare il clinico ad aggiungere un mappaggio vescicale se la lesione neoplastica al momento della endoscopia appare di basso grado).

I biomarcatori attuali non hanno una sensibilità e specificità superiore alla citologia urinaria.

Bibliografia

1. Wiener H.G., Vooijs G.P., van Hofgrootenboer B.: Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. Acta Cytol, 1993, 37: 163-9.
2. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet III GP, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Drager, Scalken J, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ: Bladder tumor beyond cytology international consensus panel on bladder tumor markers. Urology 2005; 65(6 Suppl 1): 35-63.
3. Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C et al: Insitutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int 2006; 97: 997-1001.
4. Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers HP, Jakse G, Boecking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur J Surg Oncol. 2005 Apr; 31(3): 304-8.
5. Garbar C, Mascaux C, Wespes E. Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washings using a five-category classification of different cytological diagnoses. Cytopathology. 2007 ; 18(2): 79-83.

6. May M, Hakenberg OW, Gunia S, Pohling P, Helke C, Lubbe L, Nowack R, Siegsmond M, Hoshcke B. Comparative diagnostic value of urine cytology, UBC-ELISA, and fluorescence in situ hybridization for detection of transitional cell carcinoma of urinary bladder in routine clinical practice. *Urology*. 2007 ; 70(3): 449-53.
7. Moonen PM, Merks GF, Peelen P, Karthaus HF, Smeets DE, Witjes JA. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2007 May; 51(5): 1275-80.
8. Junker K, Fritsch T, Hartmann A, Schulze W, Schubert J. Multicolor fluorescence in situ hybridization (M-FISH) on cells from urine for the detection of bladder cancer. *Cytogenet Genome Res*. 2006; 114(3-4): 279-83.
9. Lotan Y, Roehrborn C.G.: Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003; 61: 109-18.
10. Goebell PJ, Groshen SL, Schmitz-Drager BJ: Guidelines for development of diagnostic markers in bladder cancer. *World J Urol* 2008; 26:4-11.
11. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH: Urine marker for bladder cancer surveillance. A systematic review. *Eur Urol* 2005; 47: 736-748.
12. Agarwal P, Black P, Kamat A: Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol* 2008; 26: 39-44.
13. Grossman H, Messing E, Soloway M et al: Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *Jama* 2005; 293: 810-816.
14. Grossman H, Soloway M, Messing E et al: Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of care proteomic assay. *Jama* 2005; 295: 299-305.
15. Shariat S, Marberger M, Lotan Y, et al : Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. *J Urol* 2006; 176: 919-926.
16. Lotan Y , Shariat SF and the NMP22 study Group: impact of risk factors on the performance of the nuclear matrix protein 22 point-of care test for bladder cancer detection. *BJU* 2008; 101: 1362-1367
17. Hutterer GC, Karakievic PI, Zippe C, Ludecke G et al : Urinary Cytology and nuclear matrix protein 22 in the detection of bladder recurrence other than transitional cell carcinoma. *BJU* 2008; 101: 561-565.
18. Shariat S, Zippe C, Ludecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, Casella R, Mian C, Friedrich MG, Eissa S et al: Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction on disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2005; 173: 1518-1525.
19. Shariat S, Asdhfaq R, Karakiewicz P, Saeedi O, Sagalowsky A, Lotan Y: Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression and mortality. *Cancer* 2007; 109: 1106-1113.
20. Weikert S, Christoph F, Schrader M, Krause H, Miller K, Muller M: Quantitative analysis of survivin mRNA expression in urine and tumor tissue of bladder cancer patients and its potential relevance for disease detection and prognosis. *Int J Cancer* 2005; 116: 100-104.
21. Schultz IJ, Wester K, Straatman H, et al: Gene expression analysis for the prediction of recurrence in patients with primary Ta urothelial cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51: 416-423.

22. Nielsen ME, Gonzalgo ML, Schoenberg MP et al : Towards critical evaluation on the role(s) of molecular biomarker in the management of bladder cancer. *World J Urol* 2006; 24: 499-508.
23. Meyers-Irvin J, Landisittel D, Gertzenberg R: Use of the novel marker BCLA-1 for the detection of bladder cancer. *J Urol* 2005, 174: 64-8.
24. Fernadez-Gomez J, Rodriguez-Martinez JJ, Escaf Barmadah S et al : Urinary CYFRA 21-1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow-up of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2007; 51: 1267-74.
25. Lokeshavar VB, Cerwinka WH, Lokeshavar BL: HYAL1 hyaluronidase: a molecular determined of bladder tumor growth and invasion. *Cancer Res* 2005; 65: 2243-2253.
26. Eissa S, Kassim SK, Labib RA et al Detection of bladder carcinoma by combined testing of urine for hyaluronidase and cytocheratin 20 RNAs. *Cancer* 2005; 103: 1356-1362.
27. Lodde M, Mian C, Comploj E et al : uCyt+ test: alternative to cystoscopy for less-invasive follow up of patients with low risk of urothelial carcinoma. *Urology* 2006; 67: 950-954.
28. Lokeshavar VB, Selzer MG: Urinary bladder tumor markers. *Urologic Oncology Seminars and original investigations* 2006; 24: 528-537.
29. Sanchini M, Bravaccini S, Medri L, Gunelli R, Nanni O, Monti F et al: Urine telomerase: an important marker in the diagnosis of bladder cancer. *Neoplasia* 2004; 6(3): 234-9.
30. Sanchini M, Gunelli R, Nanni O, Bravaccini S, Fabbri C et al: Relevance of urine telomerase in the diagnosis of bladder cancer. *JAMA* 2005; 294: 2052-2056.
31. Bravaccini S, Sanchini M, Granato A, Gunelli R, Nanni O, Amadori D, Calistri D, Silvestrini R: Urine telomerase activity for the detection of bladder cancer in females. *J Urol* 2007; 178, 57-61.
32. Skacel M, Fahmy M, Brainard J, et al: Fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003; 169: 2101-2105.
33. Sarodsy M, Schellhammer P, Bobinsky G et al: Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002; 168: 1950-1954.
34. Kipp B, Karnes R, Brankley S: Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 2005; 173: 401-404.
35. Black PC, Brown GA, Dinney CP: Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5528-5535.
36. Moonen PM, Merckx GFM, Peelen P, Karthaus HFM, Smeets DFCM, Witjies JA: Urovysion compared cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2007; 51: 1275-1280.
37. Halling KC, Kipp BR: Bladder cancer detection using FISH (UroVysion assay). *Adv Anat Patol* 2008, 15(5): 279-86
38. Bartoletti R, Dal Canto M, Cai T et al : Early diagnosis and monitoring of superficial cell carcinoma by microsatellite analysis on urine sediment. *Oncol Rep* 2005; 13: 531-537.
39. Frigerio S, Padberg B, Strebel R, et al : Improved detection of bladder carcinoma cells in voided urine by standardized microsatellite analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 329-338.

5.2. Primo trattamento endoscopico

Il primo trattamento di una neoplasia vescicale è di fondamentale importanza per un corretto inquadramento diagnostico e clinico della malattia. Il primo trattamento indicato alla diagnosi di tumore vescicale è la **resezione endoscopica** (TURBT, trans-urethral resection of bladder tumor). L'obiettivo della TURBT è la rimozione completa e corretta della/e lesione/i. L'istologia definitiva e quindi la valutazione anatomico-patologica riveste un ruolo fondamentale nella pratica clinica, ma è compito dell'operatore effettuare correttamente la procedura ed inviare al patologo tessuto idoneo alla diagnosi.

5.2.1. Valutazione Cistoscopica Preoperatoria

La cistoscopia, statica e dinamica, ha il compito di fornire all'operatore la panoramica endocavitaria della vescica (vescica da sforzo, diverticoli, calcoli), l'identificazione e valutazione degli osti ureterali, l'identificazione di tutte le lesioni eteroplasiche e/o delle aree sospette:

5.2.2. Resezione trans-uretrale (“en bloc” o “frazionata”?)

La Tabella 5.2. -1, elenca le possibili tecniche di resezione che possiamo impiegare.

Lo studio di Brausi [1] valuta, attraverso i dati raccolti da sette studi EORTC, la variabilità dell'incidenza di recidiva a tre mesi dalla resezione endoscopica in pazienti con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva. (VL) Esso dimostra una estrema variabilità che va dal 3.4% al 20.6% in pazienti sottoposti alla sola resezione endoscopica, e dallo 0 al 15.4% in pazienti sottoposti anche alla terapia endovesicale adiuvante. Questa variabilità non trova giustificazione, dopo attente analisi statistiche, se non nella **“non corretta esecuzione della resezione endoscopica”**.

In una serie di reviews anatomico-patologiche e consensus conferences si sottolinea come sia fondamentale per la corretta stadiazione e quindi successiva terapia, fornire al

patologo un corretto sampling istologico endoscopico che comprenda tessuto muscolare. Fondamentale è “frazionare” la resezione, cioè fornire separatamente tessuto della porzione Esofittica, dei margini di resezione e della base d’impianto [2-5] (L)

Anche nei casi in cui le dimensioni della lesione vescicale permettono una resezione “en-block”, l’urologo dovrà inviare separatamente margini e base d’impianto [2,6]. (M)

Tabella 5.2.-1 - TURBT primo trattamento	
Tumori di piccole dimensioni (di solito < 1cm)	
-	Resezione possibilmente “single shot”/“en bloc” con prelievo separato profondo
Tumori di medie/grosse dimensioni	
-	Resezione frazionata con approccio orizzontale
-	Resezione frazionata con approccio verticale
-	Resezione frazionata con ansa equatoriale
-	Resezione frazionata con approccio anterogrado

5.2.3. Mapping vescicale

Il mappaggio vescicale va fatto con pinza “a freddo” per evitare l’invio di materiale coagulato inadeguato per una diagnosi istologica e dovrebbe includere un prelievo dell’uretra prostatica pericolicolare [6,7]. Per quanto riguarda le biopsie random del tessuto uroteliale normale e dell’uretra prostatica, durante la prima resezione, andrebbero effettuate nei casi di tumori multifocali [7] (L); nei casi invece di tumori singoli solo in caso di citologia positiva. Il rischio infatti di CIS in tumori vescicali a basso rischio è estremamente basso (meno del 2%) e la scelta della terapia adiuvante intra-vescicale non verrà influenzata dal risultato della biopsia random; la percentuale può arrivare al 12% in presenza di malattia multifocale [8]. (L) Recentemente Hara riporta un’associazione statisticamente significativa all’analisi multivariata tra citologia positiva e presenza di CIS (P < 0.01) [9]. Un recente articolo pubblicato da Swinn ha come obiettivo di determinare se la biopsia mirata e routinaria delle “aree sospette” (“red patches”) sia consigliabile. 193 biopsie di aree sospette (17.7% del totale delle biopsie) sono state oggetto dell’analisi (VL). I risultati sono sicuramente interessanti anche se non conclusivi ma invitano ad un atteggiamento prudente/operativo: è stato identificato tumore in 23 (11.9%) pazienti e 18 di questi (78.3%) sono stati etichettati come CIS; nessuna lesione tumorale è stata identificata in pazienti giovani (< 60 anni). [12]

La cistoscopia con fluorescenza troverebbe la sua utilità, secondo alcuni studi, nell’identificazione di tumori maligni, ed in particolare il CIS [20-22] (L), non identificabili alla cistoscopia tradizionale. Studi randomizzati ne confermerebbero l’utilità, nonostante

una consistente incidenza di falsi positivi alle biopsie [23-26] (L). Per approfondimenti a riguardo si rimanda al paragrafo dedicato alla “cistoscopia con fluorescenza”.

5.2.4. Complicanze

Hollenbeck [13] (M) riporta una analisi circa i tassi di complicanza in relazione a fattori di rischio pre-operatori in 21,515 pazienti sottoposti a TURBTs ed inclusi prospetticamente nel National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP). I risultati indicano una incidenza globale di complicanze del 4.3%. Solo l'1% dei pazienti presenta più di una complicanza contemporaneamente. Tra quelle riportate, le più frequenti sono: infezione urinaria (3.0%) e macroematuria (2.1%).

La mortalità peri-operatoria a 30 e 90 giorni è dell' 1.3% e 3.3%, rispettivamente. La presenza di malattia disseminata, perdita di peso, elevati livelli di creatininemia e ridotti livelli di albuminemia, sembrano fattori associati al rischio di complicanza e mortalità post-operatoria.

Nieder [14] pubblica nel 2005 una review non sistematica sull'incidenza di complicanze sottolineando come gran parte delle stesse dipenda dall'esperienza dell'operatore {Tab. 5.2.-2}.

La perforazione vescicale è di sicuro la complicanza urologica più importante da diagnosticare e da trattare immediatamente. Non è ancora ben chiarito se esista una relazione tra perforazione vescicale e recidiva locale / a distanza di malattia; vale la pena ricordare che uno studio nel 1999 [15] dimostrava che raramente la perforazione vescicale è responsabile di recidiva locale e/o a distanza.

Tra le complicanza non urologiche vengono riportate: IMA, Aritmie cardiache, trombosi venosa profonda/embolia polmonare, polmonite.

Tab. 5.2.-2: Complicanze della TURBT			
Autore ^[13-17]	N° Pazienti	Complicanze Totali (%)	Perforazioni Vescicali (%)
Dick	373	43.3	5
Collado	2,821	5.1	1.3
Kondas	1,250	9.9	3.8
Pycha	417	16	4
Nieder	173	5.8	3.5

5.2.5. Chemioprolassi monodose postoperatoria

Le attuali linee guida internazionali (EAU Guidelines) raccomandano ancora l'instillazione postoperatoria in tutti i casi con caratteristiche endoscopiche di non invasività [27, 28] e in assenza di perforazione vescicale [29]. Alla luce della nuova classificazione anatomopatologica (ISUP 99) che enfatizza la distinzione tra neoplasie

di basso e alto grado e dei più recenti studi prospettici randomizzati questa indicazione va rivista criticamente sia in termini di vantaggio clinico che di costo beneficio [30,31] (VEDI Cap 5.5.)

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda la resezione trans uretrale frazionata.

Si suggerisce di eseguire un mapping su mucosa sana in presenza di neoplasia multifocale e/o citologia urinaria positiva.

La tecnica di resezione con raccolta separata della porzione esofitica e della base d'impianto assicura la corretta valutazione dell'istotipo, del T e del G del tumore.

In assenza di evidenza scientifica a riguardo, l'opinione prevalente (82%) della Consensus Conference è stata a favore di un mapping vescicale contestuale alla prima resezione in caso di neoplasia multifocale e/o citologia urinaria positiva.

In caso di mapping eseguito per sola citologia positiva si suggerisce l'utilizzo di metodiche complementari (PDD).

La cistoscopia con agenti induttori di fluorescenza è superiore alla cistoscopia con luce standard per la diagnosi di lesioni piatte e Cis.

Bibliografia

- 1- Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffoux C, Sylvester R; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002;41(5):523-531.
- 2- Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. Eur Urol 2004;45(3):257-266.
- 3- Murphy WM. ASCP survey on anatomic pathology examination of the urinary bladder. Am J Clin Pathol 1994;102:715-23.
- 4- Murphy WM, Crissman JD, Johansson SL, Ayala AG. Association of directors of anatomic and surgical pathology recommendations for reporting of urinary bladder specimens containing bladder neoplasms. Hum Pathol 1996;27:751-3.
- 5- Maruniak NA, Takezawa K and Murphy WM: Accurate pathological staging of urothelial neoplasms requires better cystoscopic sampling. J Urol 2002; 167: 2404
- 6- Lopez-Beltran A, Bollito E, Luque RJ, Montironi R. A practical approach to bladder sampling and diagnostic reporting of pathological findings. Pathologica 2001;93:688-92.

- 7- May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2003;44: 47–50.
- 8- Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999;35(4):267-271
- 9- Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, Naito K, Matsuyama H. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: Retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*. 2009 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 10- Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;146(5):1207–1212.
- 11- Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48(5):760-763.
- 12- Swinn. Biopsy of the Red Patch at Cystoscopy: Is It Worthwhile?. *Eur Urol* 2004, 45: 471–474
- 13- Hollenbeck, Risk Factors for Adverse Outcomes after Transurethral Resection of Bladder Tumors *CANCER* April 1, 2006 / Volume 106 / Number 7
- 14- Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS: Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J Urol* 174, 2307–2309, 2005
- 15- Dick, A., Barnes, R., Hadley, H., Bergman, R. T. and Ninan, C. A.: Complications of transurethral resection of bladder tumors: prevention, recognition and treatment. *J Urol*, 124: 810, 1980
- 16- Pycha, A., Lodde, M., Lusuardi, L., Palermo, S., Signorello, D., Galantini, A. et al: Teaching transurethral resection of the bladder: still a challenge? *Urology*, 62: 46, 2003
- 17- Collado, A., Che'chile, G. E., Salvador, J. and Vicente, J.: Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*, 164: 1529, 2000
- 18- Kondas, J. and Szentgyorgyi, E.: Transurethral resection of 1250 bladder tumours. *Int Urol Nephrol*, 24: 35, 1992
- 19- Mydlo Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: results of a small series and review of the literature *J Urol* Vol. 161, 1128-1132. April 1999
- 20- Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171(1):135-138.
- 21- Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmstrom PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gartner T, Lange N, van den Bergh H, Leisinger HJ. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer –a multicenter study. *J Urol* 2003;170(1):226-229.
- 22- Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief Ch, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69(2):260-264.

23. Daniltschenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174(6):2129-2133.
- 24 Babjuk M, Soukup V, Petrik R, Jirsa M, Dvoracek J. 5-aminolaevulinic acid -induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 2005;96(6):798-802.
25. Denziger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid –induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675-679.
- 26- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186-2190.
- 27- Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, Korhonen H, Liukkonen T; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42(2):167-174.
- 28- Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004;46(3):336- 338.
- 29- Berrum-Svennung. A Single Instillation of Epirubicin After Transurethral Resection of Bladder Tumors Prevents Only Small Recurrences *J Urol* 179, 101-106, 2008
- 30- Gofrit. Watchful Waiting Policy in Recurrent Ta G1 Bladder Tumors. *Eur Urol* 2006, 49,303–307.
- 31- Cai T. Can Early Single Dose Instillation of Epirubicin Improve Bacillus Calmette-Guerin Efficacy in Patients With Nonmuscle Invasive High Risk Bladder Cancer? Results From a prospective, Randomized, Double-Blind Controlled Study *J Urol* Vol. 180, 110-115, July 2008

5.3. Caratterizzazione anatomopatologica

La resezione endoscopica dei tumori della vescica consegna al patologo uno specimen, più o meno correttamente prelevato, dal quale egli deve trarre le uniche indicazioni prognostiche ad oggi sicure, ossia il grado di malattia e lo stadio della malattia stessa. Tali indicazioni debbono essere il più accurate, ma anche le più definite possibili, in quanto su di esse verrà modulato il trattamento seguente alla resezione endoscopica, che va dal semplice controllo alla cistectomia radicale. Onde rendere più facile la decisione al clinico è stata proposta nel 1998 e poi accolta dal WHO nel 2004 una nuova classificazione che sostanzialmente rende la definizione del grading più chiara e definita.

5.3.1. Standardizzazione del Referto Istologico

Il campionamento e la refertazione dei campioni istologici di neoplasia vescicale indica la necessità di riferire in dettaglio sempre:

- nelle biopsie: la sede dei prelievi differenziata sulla scorta di quanto riferito nella scheda di invio del materiale e la diagnosi formulata per esteso per ciascuna sede di invio.
- nelle resezioni transuretrali: inclusione del materiale in toto dopo facoltativa valutazione del peso dei frammenti pervenuti.

Per entrambe le tipologie di esame nella refertazione ci si atterrà alle linee guida suggerite per la refertazione dei campioni di cistectomia radicale che qui di seguito riportiamo sotto forma di check-list (College of American Pathologists. Protocollo di osservazione macroscopica e refertazione dei campioni biotici vescicali e della vescica urinaria: cistectomia, parziale, totale o radicale; exenteratio anteriore) {Tabella 5.3.-1}.

Lo studio condotto dal gruppo SWOG (Southwest Oncology Group) su 268 casi di neoplasie vescicali valuta i referti istologici eseguiti in 11 anni presso 109 istituzioni del nord America (50 community hospital, 36 ospedali accademici, 23 ospedali militari) evidenziando buona riproducibilità nel referto riguardo la istologia del tumore, grado, diametro, sede, stadio, stato linfonodale, coinvolgimento della prostata, altre anomalie della mucosa vescicale (es. CIS). Risulta non adeguato il reporting in modo significativo

TAB. 5.3.-1: Protocollo di osservazione macroscopica e refertazione dei campioni biotipici vescicali e della vescica urinaria (cistectomia, parziale, totale o radicale; exenteratio anteriore)

Da: Amin MB, Srigley J, Grignon DJ, et Al; for the members of the cancer committee, College of American Pathologists: updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter and renal pelvis. Arch Pathol Lab Med 127: 1263-11279, 2003

SURGICAL PATHOLOGY CANCER CASE SUMMARY (CHECKLIST)

Urinary Bladder: Cystectomy, Partial, Total, or Radical; Anterior Exenteration

Patient Name: _____

Surgical Pathology Number: _____

MACROSCOPIC (check 1 response unless otherwise indicated)

Specimen Type

- ☐ Partial cystectomy
- ☐ Total cystectomy
- ☐ Radical cystectomy
- ☐ Radical cystoprostatectomy
- ☐ Anterior exenteration
- ☐ Other (specify): _____
- ☐ Not specified

*Tumor Site (check all that apply)

- * ☐ Trigone
- * ☐ Right lateral wall
- * ☐ Left lateral wall
- * ☐ Anterior wall
- * ☐ Posterior wall
- * ☐ Dome
- * ☐ Other (specify): _____
- * ☐ Not specified

Tumor Size

- Greatest dimension: _____ cm
- *Additional dimensions: _____ × _____ cm
- ☐ Cannot be determined (see "Comment")

MICROSCOPIC (check 1 response unless otherwise indicated)

Histologic Type

- ☐ Urothelial (transitional cell) carcinoma
- ☐ Urothelial (transitional cell) carcinoma with squamous differentiation
- ☐ Urothelial (transitional cell) carcinoma with glandular differentiation
- ☐ Urothelial (transitional cell) carcinoma with variant histology (specify): _____
- ☐ Squamous cell carcinoma, typical
- ☐ Squamous cell carcinoma, variant histology (specify): _____
- ☐ Adenocarcinoma, typical
- ☐ Adenocarcinoma, variant histology (specify): _____
- ☐ Small cell carcinoma
- ☐ Undifferentiated carcinoma (specify): _____
- ☐ Mixed cell type (specify): _____
- ☐ Other (specify): _____
- ☐ Carcinoma, type cannot be determined

Associated Epithelial Lesions (check all that apply)

- ☐ None identified
- ☐ Urothelial (transitional cell) papilloma (World Health Organization [WHO]/International Society of Urologic Pathology [ISUP], 1998)
- ☐ Urothelial (transitional cell) papilloma, inverted type
- ☐ Papillary urothelial (transitional cell) neoplasm, low malignant potential (WHO/ISUP, 1998)
- ☐ Cannot be determined

Histologic Grade

- ☐ Not applicable
- ☐ Cannot be determined
- Urothelial carcinoma (WHO/ISUP, 1998)
 - ☐ Low grade
 - ☐ High grade
 - ☐ Other (specify): _____

Adenocarcinoma and squamous carcinoma

- ☐ GX: Cannot be assessed
- ☐ G1: Well differentiated
- ☐ G2: Moderately differentiated
- ☐ G3: Poorly differentiated
- ☐ Other (specify): _____

*Tumor Configuration (check all that apply)

- * ☐ Papillary
- * ☐ Solid/nodule
- * ☐ Flat
- * ☐ Ulcerated
- * ☐ Indeterminate
- * ☐ Other (specify): _____

Extent of Invasion

Primary Tumor (pT)

- ☐ pTX: Cannot be assessed
- ☐ pT0: No evidence of primary tumor
- ☐ pTa: Noninvasive papillary carcinoma
- ☐ pTis: Flat carcinoma in situ
- ☐ pT1: Tumor invades subepithelial connective tissue (lamina propria)
- ☐ pT2: Tumor invades muscularis propria (detrusor muscle)
 - ☐ pT2a: Tumor invades superficial muscle (inner half)
 - ☐ pT2b: Tumor invades deep muscle
- ☐ pT3: Tumor invades perivesical tissue
 - ☐ pT3a: Microscopically
 - ☐ pT3b: Macroscopically (extravesicular mass)
- ☐ pT4: Tumor invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
 - ☐ pT4a: Tumor invades prostate or uterus or vagina
 - ☐ pT4b: Tumor invades pelvic wall or abdominal wall

Regional Lymph Nodes (pN)

- ☐ pNX: Cannot be assessed
- ☐ pN0: No regional lymph node metastasis
- ☐ pN1: Metastasis in a single regional lymph node, 2 cm or less in greatest dimension
- ☐ pN2: Metastasis in a single regional lymph node, more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, none more than 5 cm in greatest dimension
- ☐ pN3: Metastasis in a regional lymph node more than 5 cm in greatest dimension
- Specify: Number examined: _____
- Number involved (any size): _____

Distant Metastasis (pM)

- ☐ pMX: Cannot be assessed
- ☐ pM1: Distant metastasis
- *Specify site(s), if known: _____

Margins (check all that apply)

- ☐ Cannot be assessed
- ☐ Margins uninvolved by invasive carcinoma
- *Distance of tumor from closest margin: _____ mm
- *Specify margin: _____
- ☐ Margin(s) involved by invasive carcinoma (specify site[s]): _____
- ☐ Margin(s) uninvolved by carcinoma in situ
- ☐ Margin(s) involved by carcinoma in situ (specify site[s]): _____

($p < 0.0001$) in merito alla presenza o al numero dei linfonodi asportati (assente nel 18% dei casi) e al coinvolgimento tumorale del tessuto adiposo perivescicale (non riportato nel 10% dei casi). [1]

Per la valutazione dei punti critici alla proposta di standardizzazione del campionamento e refertazione dei tumori uroteliali della vescica si rimanda al lavoro di Lopez Beltran [2]. Il punto più caldo ancora in discussione è il grading: in mancanza di un consenso nella letteratura mondiale a fronte del suggerimento riportato sul WHO 2004 [3] di utilizzare la recente distinzione in basso ed alto grado istologico, nella più diffusa pratica europea si utilizzano entrambi sistemi classificativi di grading (WHO 1973 / WHO 2004); anche nelle note al protocollo per l'esame dei campioni di carcinoma della vescica il suggerimento del collegio dei direttori di Anatomia Patologica americani nel 2003 (5 anni fa!) era: "...until the WHO/ISUP system is clinically and prognostically validated, tumor grade according to both the WHO/ISUP system and the older WHO system, ... may be used concurrently" [4]. (= finché il sistema WHO/ISUP non è prognosticamente e clinicamente validato, si può usare correntemente la doppia classificazione nuova WHO/ISUP e vecchia WHO per descrivere il grado).

5.3.2. Classificazione

Lesioni piatte intraepiteliali

- Displasia

La displasia si osserva nell'urotelio in assenza di infiammazione con variabile frequenza in pazienti affetti da neoplasia vescicale non infiltrante e nel 100% dei soggetti con carcinoma vescicale invasivo. Si presenta con cellule coese caratterizzate da lievi alterazioni nucleari/nucleolari con presenza di irregolare sovrapposizione dei nuclei e di lieve ipercromasia. L'urotelio conserva lo strato delle cellule ad ombrello. La displasia va distinta dall'atipia: il termine generico di atipia uroteliale è di norma oggi adoperato per suggerire lievi anomalie nucleari presenti in urotelio sede di flogosi acuta o cronica come conseguenza di calcolosi vescicale o di pratiche strumentali (quali precedenti cistoscopie) o infiammato a seguito di precedenti terapie (chemio o radioterapia). Cheng nel suo studio relativo a 36 pazienti con displasia non trattati con follow-up protratto per 8 anni ha valutato che in 4 casi si è sviluppato CIS, 3 casi hanno sviluppato carcinoma invasivo ed in uno dei 3 pazienti con carcinoma invasivo si è verificato il decesso per malattia. [5]

- Carcinoma in situ

Il carcinoma in situ (sinonimo: neoplasia intrauroteliale di alto grado) è una alterazione uroteliale neoplastica non invasiva di tipo piatto con caratteri di atipia architetturale e citologica, quest'ultima indistinguibile dal carcinoma. La diagnosi richiede un severo grado di atipia citologica (anaplasia nucleare), le cellule sono disorganizzate con perdita

della polarità e della coesione. Le cellule ad ombrello sono spesso assenti o discontinue. Le atipie citologiche sono rilevanti con presenza di nuclei ingranditi, prominenti nucleoli e di ipercromasia nucleare con grossolani granuli di cromatina.

Spesso il CIS è osservato nei sottostanti nidi di von Brunn, mentre sono riportate varietà morfologiche riferibili a sei distinti pattern di CIS: a cellule piccole, a cellule grandi pleomorfe, a cellule grandi non pleomorfe, CIS con aspetti di crescita pagetoide, clinging, o in mucosa quasi interamente disepitelizzata ('denuding CIS'). [6] Questo studio descrittivo conclude che non si ritiene idonea la specificazione del pattern nel report patologico del CIS in quanto non è rilevata ad oggi differenza del comportamento clinico nei diversi pattern di CIS.

Le linee guida EAU del 2005 [7] riportano che il CIS non debba essere sottoclassificato per grado (es. CIS basso vs CIS alto grado) e che la migliore metodica nella diagnosi e nel follow-up del CIS sia la citologia urinaria.

Di converso uno studio di metanalisi basato su 9 lavori [8] comparando i risultati ottenuti dalla citologia convenzionale urinaria e dalla FISH eseguita in 499 pazienti evidenzia che il CIS è stato diagnosticato correttamente nel 67% dei casi tramite citologia mentre lo è stato nel 100% dei casi dalla FISH. L'impiego di metodiche immunoistochimiche è dimostrato utile nella diagnostica del CIS soprattutto per la elevata espressione della citocheratina 20 presente nelle cellule del CIS in tutto lo spessore dell'urotelio in 23 / 26 casi [9], ed in associazione a positività nucleare alla p53 in >50% delle cellule di 21 CIS nella diagnosi differenziale con l'urotelio normale [10]. Polisomia è stata riscontrata nel 90% dei 73 CIS studiati con metodica UroVysion [11].

68 geni sono individuati nella signature molecolare di CIS in uno studio di 150 tumori vescicali non muscolo invasivi. [12]

Neoplasie papillari non invasive

- Papilloma

È una neoplasia rara pari a meno dell'1% di tutte le neoplasie vescicali. È più frequente in età giovanile. È una neoplasia esofitica costituita da singole papille con sottile asse stromale fibrovascolare.

In uno studio su 91 neoplasie papillari includente 12 papillomi, Van Rhijn ha riscontrato in 9 casi mutazione oncogenica di FGF. Questo tipo di mutazione, osservata in primis nei carcinomi papillari uroteliali e condivisa dalla maggioranza dei papillomi, sembra deporre su basi molecolari per una comune appartenenza dei papillomi alle neoplasie uroteliali papillari ben differenziate [13].

In uno studio di 34 papillomi 26 furono seguiti nel follow-up (media 28.9 mesi, range 3-127 mesi) registrando tre recidive come papilloma, tre progressioni a carcinoma di basso grado ed uno a neoplasia ad incerta malignità potenziale, senza poter differenziare su base morfologica le neoplasie con progressione dalle altre [14]. Un precedente analogo studio condotto con follow-up di durata non precisata in 14 pazienti ha evidenziato tre casi di progressione: un paziente ha sviluppato carcinoma papillare di alto grado istologico invasivo (p T3 G3) [15]. In uno studio su 215 pazienti consecutivi da una unica istituzione (Memorial Sloan Kettering NY) nel periodo 1995-2001 con tumori papillari di basso grado furono seguiti 16 papillomi oltre a 27 PUNLMP e a 172 carcinomi di basso

grado: questi ultimi (p Ta) recidivarono prima dei papillomi . 5/16 (31%) papillomi sono recidivati ma mai sono progrediti verso forme di alto grado [16].

- Papilloma invertito

E' una neoplasia benigna, rara, costituita da singole papille con delicato asse stromale fibrovascolare rivestite da cellule istologicamente identiche all'urotelio normale con aspetti di crescita di tipo simil infiltrativo con apparente estensione alla lamina propria.

Il comportamento indolente (benigno) di questa entità è confermato da recenti dati molecolari: Ming-Tse Sung ha valutato in 39 papillomi invertiti la perdita di omozigosi (LOH) esaminando quattro microsatelliti dei cromosomi 9 (9q32, 9q32), del cromosoma 3 (3 p142) e cromosoma 1 (17p13). Il riscontro di bassa incidenza di perdita di eterozigosi supporta la ipotesi di differenze molecolari rispetto a quelle riscontrate nei carcinomi uroteliali [17]. Ulteriore validazione di questo assunto è riportata in uno studio comparativo di 15 papillomi invertiti confrontati con 29 carcinomi uroteliali con pattern invertito studiati con FISH ed analisi immunoistochimiche (Ki-67, CK 20, p53). La FISH non ha evidenziato alterazioni nei cromosomi 3,7, 17, 9p21 nei 15 papillomi invertiti. Bassa immunoreattività di Ki-67, CK 20, e p53 (positiva in 1 caso su 15) è osservata nei papillomi invertiti, mentre nei 29 carcinomi a crescita invertita la percentuale media di immunoreattività è del 66% per Ki-67, 59% p53+, 59% ck 20+ [18]. Anche nella serie riportata da Fine et al. di 21 papillomi invertiti della uretra non si riscontrano casi di trasformazione maligna, ne' recidive [19]. In una casistica di 52 papillomi invertiti solitari con follow-up medio di 62 mesi (range 3-126, l'82% con più di 5 anni di follow-up) solo 1 paziente ha presentato recidive multiple [20].

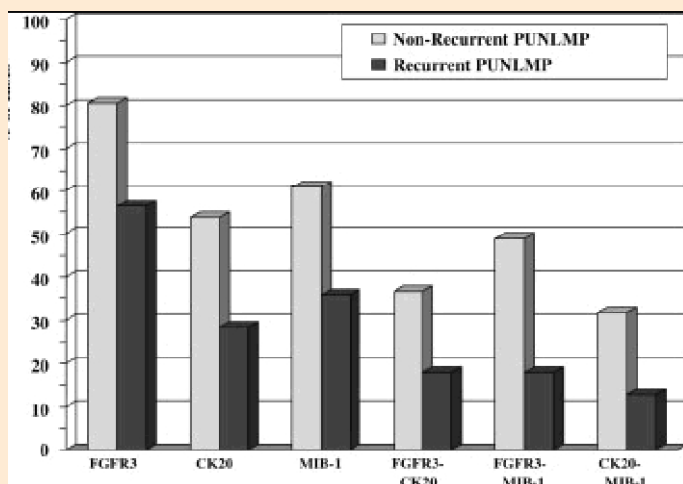
-Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale di malignità

(PUNLMP = PAPILLARY UROTHELIAL NEOPLASIA WITH LOW MALIGNANT POTENTIAL)

E' un tumore uroteliale che assomiglia al papilloma ma presenta aumentata proliferazione cellulare che eccede lo spessore del normale urotelio. Recidiva di rado ed i pazienti presentano difficilmente neoplasie di grado più alto nel follow-up. Campbell [21] riporta in 12 PUNLMP solo 3 (25%) recidive, nessun caso con progressione. Nella discussione l'autore afferma che il sistema classificativo WHO/ISUP 1998 che introduce l'entità PUNLMP [22] può essere applicato in modo riproducibile dai patologi e che questa nuova entità ha un comportamento clinico più indolente rispetto ai carcinomi uroteliali presentando solo rischio di recidiva. Quello di Barbisan è uno studio sui pattern di espressione immunoistochimica per differenziare PUNLMP che recidivano da quelli che non recidivano [23]: lo studio si propone di selezionare i casi di PUNLMP che recidivano quantizzando con analisi immunoistochimica FGF3, CK 20 e l'indice di proliferazione Mib-1. Si verifica che nell'80% dei casi recidivati FGF3 è aumentato, CK 20 è presente nel 53% dei casi, e il Mib-1 risulta inferiore alla media. La specificità raggiunta dall'analisi immunoistochimica è del 73,1% e la sensibilità 61,5%. La Tabella 5.3.-2 riporta nel diagramma i casi di PUNLMP recidivanti (sulla sinistra)

Nello studio sui pattern di espressione immunoistochimica per differenziare PUNLMP dai carcinomi uroteliali della vescica [24] sembra che la espressione immunoistochimica di p63 permetta di differenziare PUNLMP dai carcinomi uroteliali di basso grado della vescica. (nota: i criteri per quantizzare la espressione di p63 non sono definiti e l'ana-

Tab. 5.3.-2: Recidivanza del PUNLMP



lisi stastica però è notevolmente deficitaria non essendo specificato il numero relativo a numerose variabili in esame). In uno studio mediante laser capture microdissection sulle perdite alleliche nei PUNLMP [25] in 21/26 casi presentarono perdita di omozigosi (LOH) evidenziata con markers di 5 microsatelliti, alterazione questa di comune riscontro nei carcinomi vescicali in stadio avanzato.

- Carcinoma uroteliale papillare non invasivo

Le neoplasie uroteliali papillari non invasive formano un ampio spettro di lesioni da tumori a basso grado fino a lesioni multifocali e, raramente, a lesioni non invasive di alto grado. E' difficile per il patologo riprodurre in modo standard il sistema di gradazione in queste lesioni : e' questo l' argomento su cui si concentrano gli sforzi finalizzati a standardizzare il report patologico.

Le osservazioni relative al grading sono comuni a quelle della forma invasive la cui componente esofitica (papillare) presenta , in genere, caratteri citologici comuni a quelli della componente invasiva.

5.3.3. Grading

Carcinoma uroteliale papillare di basso grado

L'aspetto della proliferazione papillare in questa entità è ordinato, ma si apprezzano alterazioni citologiche ed architetturali e talora presenza di mitosi negli strati basali dell'urotelio e variazioni nella polarità, nel diametro, nelle forme dei nuclei e nella cromatina.

Carcinoma uroteliale papillare di alto grado

I carcinomi papillari di alto grado tendono ad essere più estesi, di maggiori dimensioni e, pur rimanendo spesso confinati all'urotelio, hanno alta propensione ad infiltrare ed un significativo maggior rischio di progressione rispetto al carcinoma di basso grado e, nelle forme infiltranti, elevato potenziale metastatico. E' rilevante la anaplasia delle cellule tumorali con perdita della coesione e disordine architetturale.

Il problema del grading e' stato considerato a proposito della standardizzazione del report istologico in cui si e' ricordato che: in mancanza di un consenso nella letteratura mondiale a fronte del suggerimento riportato sul WHO 2004 [3] di utilizzare la distinzione in basso ed alto grado istologico, nella piu' diffusa pratica europea si utilizzano entrambi sistemi classificativi di grading (WHO 1973 / WHO 2004) [2].

Si ricordi che il WHO 2004 e' in buona sostanza la riproposizione del sistema di grading per la prima volta formulato nel 1998 [22], che presentava rispetto alla classificazione WHO 1973 due essenziali innovazioni: a) passaggio da 3 gradi di carcinoma uroteliale (grado I, II, III) a un sistema a 2 gradi (basso grado, alto grado); b) introduzione di una nuova entita': la neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale di malignita' (PUNLMP). Di seguito sono riportati i principali studi (reviews) che effettuano la comparazione tra i due sistemi. Gonul [26] riporta che indipendentemente dal patologo i grading effettuati in 258 neoplasie vescicali correlavano bene nei due sistemi classificativi ($p < 0.05$). La concordanza tra patologi e' risultata maggiore nel sistema 1998 WHO/ISUP (kappa 0.59) rispetto al 1973 WHO (kappa 0.41), ma in entrambi i casi sono risultate di grado moderato. Papillary urothelial neoplasia with low malignant potential (PUNLMP) e' l'entita' con il grado inferiore di concordanza e se venisse esclusa la variabilita' interosservatore del sistema 1998 WHO/ISUP diminuirebbe in modo significativo (kappa 0.84).

La conclusione e' che i due sistemi sono ben riproducibili e che i criteri morfologici di distinzione tra PUNLMP e carcinoma uroteliale di basso grado istologico devono essere affinati.

Infine e' da segnalare come questo sistema sia in continua riformulazione sia attraverso algoritmi che ne permettano una maggiore riproducibilita' [28] o con tentativi di semplificazione del sistema di grading delle neoplasie papillari superficiali con l'introduzione del concetto di neoplasia papillare intraepiteliale (PIUN) di basso e di alto grado [29]

Carcinoma uroteliale papillare invasivo

Il carcinoma uroteliale invasivo puo' presentarsi come una lesione polipoide, sessile o ulcerata in cui le cellule tumorali, superata la membrana basale sottostante l'urotelio, invadono la parete come nidi, cordoni, trabecole, piccoli aggregati o cellule singole talora commiste ad infiltrato infiammatorio. Generalmente queste neoplasie sono di alto grado e talora esibiscono anaplasia nucleare e cellule giganti plurinucleate. Possono infiltrare estesamente la parete e le neoplasie aggressive negli stadi avanzati invadono la prostata, le vescicole seminali, gli ureteri ed il tessuto retroperitoneale: in alcuni casi si costituiscono tragitti fistolosi con la vagina ed il retto. Circa il 40% dei tumori infiltranti in profondita' metastatizza ai linfonodi regionali.

5.3.4. Staging

La stadiazione istopatologica del carcinoma della vescica costituisce parte integrante della diagnosi istologica [4]. Da molti è messo in dubbio l'accuratezza dello staging eseguito nel materiale proveniente da TURBT/biopsie a freddo, laddove nel materiale processato da cistectomia/cistoprostatectomia risulta indispensabile riportare lo stadio patologico.

Da questa incertezza proviene l'orientamento da molti seguito di considerare lo staging prodotto dalla TUR solo come stadio clinico (T o cT) ; altri (ed anche molta della letteratura mondiale) denominano pT anche lo staging da TUR . Data la mancanza di un generale assenso , è stato deciso di utilizzare indifferentemente pT e T per gli specimen da TUR , mentre per gli specimen da cistectomia viene sempre utilizzato pT .

Un altro problema riguarda il rischio di overstaging nei pazienti in cui la neoplasia sia confinata all' urotelio (senza superamento della membrana basale (stadio pTa), legato a una lettura istologica non corretta del fronte della crescita uroteliale neoplastica, quando questo si presenti con modalità di tipo endofitico o a grossi nidi, ma privo di reazione desmoplastica/infiammatoria. Viceversa, sono da intendersi come certamente infiltrativi i patterns caratterizzati da crescite per "sgocciolamento", con "differenziazione paradossa" o di tipo tentacolare.

Nell'ambito dei pT1 si è tentato di sottostadiarli: p T1a, b, c. pT1a comprende le neoplasie invasive della lamina propria al di sopra della muscolaris mucosae, p T1 b localizzato in corrispondenza della muscolaris mucosae, pT1c oltrepassa e si estende al di sotto della muscolaris mucosae. Il sistema bicategoriale pT1 a / b è risultato di applicazione più semplice valutando le neoplasie al di sopra o al di sotto della muscolaris mucosae [44]. Tuttavia, tale substaging risulta di difficile applicazione (difficoltà di orientamento del materiale da TURBT, anatomia del trigono, iperplasia della muscolaris mucosae, irregolarità di localizzazione del plesso vascolare, infiammazione, banda basofila di elettroresezione). Tali irregolarità anatomiche [45] giustificano la non applicazione di questi sub-staging nella formulazione WHO 2004 [3]. Tuttavia è buona abitudine dare una qualche indicazione di carattere qualitativo sull'entità dell'infiltrazione della lamina propria **"it is recommended that the extent of lamina propria invasion in pT1 tumors should be stated"** (= *si raccomanda di descrivere nel pT1 l'estensione dell'invasione alla lamina propria*) (J Eble et al. Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC press Lyon, WHO 2004, pag 97). L.Cheng ha proposto una valutazione micrometrica per la substadiazione del pT1 [46] con un cut-off di 1,5 mm per le neoplasie con una prognosi avversa. Questa misura cade ampiamente entro lo spessore della lamina propria, con l'eccezione del trigono, ove il limite di profondità della lamina propria si colloca allo stesso livello (1, 58 mm) [45]. E' stata inoltre promossa, dal consensus meeting di Ancona del 2001 [47], l'indicazione a precisare se vi sia una semplice microinfiltrazione (pT1mic), quando questa si limiti a meno di 20 cellule nella lamina propria. E' certamente importante indicare, nell'ambito dei pT1, l'invasione vascolare quando presente. L'invasione vascolare nell'ambito dei pT1 risulta più importante dello spessore di infiltrazione [48]. L'invasione vascolare vera è tuttavia un evento piuttosto raro (11/114 casi nel lavoro di Andius). Il

patologo può sovrastimare le invasioni vascolari neoplastiche, a causa dei “cleft” artefattuali della sezione istologica. Significato prognostico peggiorativo ha anche l'invasione a pattern infiltrativo, opposta a quella a pattern nodulare o trabecolare nel lavoro di Bircan [49]. Le problematiche relative alla definizione del pT2 sono collegate alle possibili difficoltà di distinzione tra il detrusore vescicale e la muscolaris mucosae ipertrofica. Recentemente Bastian [50] ha inoltre documentato il comportamento sovrapponibile tra pT3a (invasione perivescicale microscopica del tessuto adiposo) e pT2 (in 242 pazienti). Un problema è quello relativo all'infiltrazione prostatica, evento frequente [51], in alcune serie di cistoprostatectomie presente fino al 40% dei casi [52]; qualora vi sia infiltrazione dell'uretra prostatica nel TNM attuale non vi è indicazione per una stadiazione pT4, laddove prognosticamente quest'evenienza, in particolare se comporta presenza di cellule neoplastiche nelle ghiandole periuretrali, anche senza infiltrazione del tessuto prostatico, appare prognosticamente peggiorativa rispetto al pT3 [51].

SINTESI

- Il campionamento e la refertazione patologica delle biopsie e della resezione transuretrale di un tumore vescicale devono essere fatti seguendo il procollo del collegio dei patologi americani **ADASP (Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology)** (2003). [4]
- Il protocollo ADASP prevede l' indicazione della presenza di tessuto muscolare riferibile a tonaca muscolare propria sia nelle TURBT che nelle biopsie; b) nelle cistectomie la indicazione dei linfonodi asportati. [4]
- **Il CIS non deve essere sottoclassificato per grado** (es. CIS basso vs CIS alto grado) [7]
- I papillomi possono recidivare ma non progrediscono verso forme di alto grado [16]
- I papillomi invertiti solitari eccezionalmente possono avere recidive multiple [20]
- L'istotipo è considerato un fattore prognostico anatomico-patologico rilevante. Va tenuto presente come il 99% dei tumori della vescica sia di tipo epiteliale e di questi il 90% sia di tipo transizionale.
- Nell'ambito dei pT1 e' stata proposta una sottostadiazione: tale substaging risulta di difficile applicazione e le irregolarità anatomiche giustificano la non applicazione di questi sub-staging nella formulazione WHO 2004 [45]
- Nel caso vi sia infiltrazione dell'uretra prostatica nel TNM attuale non vi è indicazione per una stadiazione pT4, ma quest'evenienza, in particolare se comporta presenza di cellule neoplastiche nelle ghiandole periuretrali appare prognosticamente peggiorativa rispetto al pT3 [51].

RACCOMANDAZIONI

**Si raccomanda
l'utilizzo del
protocollo ADASP**

**Si suggerisce l'uso della
sola classificazione
WHO 2004**

Il protocollo ADASP (Collegio dei patologi Americani prevede l'indicazione della presenza di tessuto muscolare riferibile a tonaca muscolare propria sia nelle TURBT che nelle biopsie; nelle cistectomie l'indicazione dei linfonodi asportati

In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, l'opinione prevalente (71%) della Consensus Conference è a favore dell'uso della sola classificazione WHO 2004

Bibliografia

1. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Crawford ED. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens: a cooperative group report. *Cancer*. 2004 Jun 1;100(11):2470-5.
2. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol*. 2004 Mar;45(3):257-66. Review.
3. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds.) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon, 2004
4. Amin MB, Srigley JR, Grignon DJ, Reuter VE, Humphrey PA, Cohen MB, Hammond ME; Cancer Committee, College of American Pathologists. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Oct;127(10):1263-79.
5. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol*. 1999 Apr;23(4):443-7.
6. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol*. 2001 Mar;25(3):356-62.
7. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, Rintala E; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):363-71.
8. Jones DNA-based molecular cytology for bladder cancer surveillance. *Urology* 2006 Mar;67(3 Suppl 1):35-45.
9. Yin H, He Q, Li T, Leong AS. Cytokeratin 20 and Ki-67 to distinguish carcinoma in situ from flat non-neoplastic urothelium. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006 Sep;14(3):260-5.
10. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. *Am J Surg Pathol*. 2001 Aug;25(8):1074-8.

11. Schwarz S, Rechenmacher M, Filbeck T, Knuechel R, Blaszyk H, Hartmann A, Brockhoff G. Value of multicolour fluorescence in situ hybridisation (UroVysion) in the differential diagnosis of flat urothelial lesions. *J Clin Pathol.* 2008 Mar;61(3):272-7.
12. Dyrskjot L, Zieger K, Real FX, Malats N, Carrato A, Hurst C, Kotwal S, Knowles M, Malmström PU, de la Torre M, Wester K, Allory Y, Vordos D, Caillaud A, Radvanyi F, Hein AM, Jensen JL, Jensen KM, Marcussen N, Orntoft TF. Gene expression signatures predict outcome in non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter validation study. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 15;13(12):3545-51.
13. van Rhijn BW, Montironi R, Zwarthoff EC, Jöbsis AC, van der Kwast TH. Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma. *J Pathol.* 2002 Oct;198(2):245-51.
14. Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novo cases. *Am J Surg Pathol.* 2004 Dec;28(12):1615-20.
15. McKenney JK, Amin MB, Young RH. Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol.* 2003 Jul;16(7):623-9.
16. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1201-5.
17. Sung MT, Eble JN, Wang M, Tan PH, Lopez-Beltran A, Cheng L. Inverted papilloma of the urinary bladder: a molecular genetic appraisal. *Mod Pathol.* 2006 Oct;19(10):1289-94.
18. Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, Eble JN, Sung MT, MacLennan GT, Montironi R, Tan PH, Zheng S, Baldrige LA, Cheng L. Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2007 Dec;31(12):1861-7.
19. Fine SW, Chan TY, Epstein JI. Inverted papillomas of the prostatic urethra. *Am J Surg Pathol.* 2006 Aug;30(8):975-9.
20. Ho H, Chen YD, Tan PH, Wang M, Lau WK, Cheng C. Inverted papilloma of urinary bladder: is long-term cystoscopic surveillance needed? A single center's experience. *Urology.* 2006 Aug;68(2):333-6.
21. Campbell PA, Conrad RJ, Campbell CM, Nicol DL, MacTaggart P. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: reliability of diagnosis and outcome. *BJU Int.* 2004 Jun;93(9):1228-31.
22. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998 Dec;22(12):1435-48. Review.
23. Barbisan F, Santinelli A, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, van der Kwast T, Montironi R. Strong immunohistochemical expression of fibroblast growth factor receptor 3, superficial staining pattern of cytokeratin 20, and low proliferative activity define those papillary urothelial neoplasms of low malignant potential that do not recur. *Cancer.* 2008 Feb 1;112(3):636-44.
24. Compérat E, Camparo P, Haus R, Chartier-Kastler E, Bart S, Delcourt A, Houlgatte A, François R, Capron F, Vieillefond A. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases. *Virchows Arch.* 2006 Mar;448(3):319-24.

25. Cheng L, MacLennan GT, Zhang S, Wang M, Pan CX, Koch MO. Laser capture microdissection analysis reveals frequent allelic losses in papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder. *Cancer*. 2004 Jul 1;101(1):183-8.
26. Gonul II, Poyraz A, Unsal C, Acar C, Alkibay T. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classifications for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder. *Pathological evaluation of 258 cases. Urol Int*. 2007;78(4):338-44.
27. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol*. 2007 Apr;51(4):889-97; discussion 897-8. Epub 2006 Oct 27. Review.
28. Shim JW, Cho KS, Choi YD, Park YW, Lee DW, Han WS, Shim SI, Kim HJ, Cho NH. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *Vi chows Arch*. 2008 Apr;452(4):353-62.
29. Van der Kwast TH, Zlotta AR, Fleshner N, Jewett M, Lopez-Beltran A, Montironi R. Thirty-five years of noninvasive bladder carcinoma: a plea for the use of papillary intraurothelial neoplasia as new terminology. *Anal Quant Cytol Histol*. 2008 Dec;30(6):309-15
30. Murphy WM, Grignon D, Perlman EJ Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures(4th Series). *AFIP Atlas of Tumor Pathology*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2004
31. Kawahara T, Nishiyama H, Yamamoto S, Kamoto T, Ogawa O. Protocol consisting of cisplatin, etoposide and irinotecan induced complete pathological remission of primary small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol*. 2006 Sep;13(9):1251-3.
32. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol*. 1996 Oct;9(10):989-94.
33. Maranchie JK, Bouyounes BT, Zhang PL, O'Donnell MA, Summerhayes IC, DeWolf WC. Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: a highly aggressive variant. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):748-51
34. Mai KT, Park PC, Yazdi HM, Saltel E, Erdogan S, Stinson WA, Cagiannos I, Morash C. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder report of seven new cases. *Eur Urol*. 2006 Nov;50(5):1111-4
35. Patriarca C, Di Pasquale M, Giunta P, Bergamaschi F. CD138-positive plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Int J Surg Pathol*. 2008 Apr;16(2):215-7.
36. Baldwin L, Lee AH, Al-Talib RK, Theaker JM. Transitional cell carcinoma of the bladder mimicking lobular carcinoma of the breast: a discohesive variant of urothelial carcinoma. *Histopathology*. 2005 Jan;46(1):50-6.
37. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol*. 2006 Nov;37(11):1371-88
38. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol*. 2006 Nov;37(11):1371-88.
39. Blaszyk H, Wang L, Dietmaier W, Hofstaedter F, Burgart LJ, Cheville JC, Hartmann A. Upper tract urothelial carcinoma : a clinicopathologic study including microsatellite instability analysis. *Mod Pathol* 15: 790-797, 2002.

40. Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M, Cussenot O, Hamdy FC.: Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol.* 177(5):1715-20, 2007
41. Saito K, Kawakami S, Fujii Y, Sakura M, Masuda H, Kihara K.: Lymphovascular invasion is independently associated with poor prognosis in patients with localized upper urinary tract urothelial carcinoma treated surgically. *J Urol.* 178(6):2291-6, 2007
42. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Zigeuner R.: Patterns of invasion and histological growth as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch.* 448(5):604-11, 2006.
43. Kashibuchi K, Tomita K, Schalken JA, Kume H, Yamaguchi T, Muto S, Horie S, Kitamura T. The prognostic value of E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenin in urothelial cancer of the upper urinary tract. *Eur Urol.* 49(5):839-45, 2006
44. Angulo JC, Lopez JL, Grignon DJ, Sanchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology.* 1995 Jan;45(1):47-53.
45. Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Datta MW, Amin MB. Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007 Sep;31(9):1420-9.
46. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999 Oct;17(10):3182-7.
47. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, Sesterhenn I, van der Kwast KT, Mazerolles C. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch.* 2002 Jan;440(1):3-11. Review.
48. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology.* 2007 Oct;70(4):758-62.
49. Bircan S, Candir O, Kapucuoglu N. The effect of tumor invasion patterns on pathologic stage of bladder urothelial carcinomas. *Pathol Oncol Res.* 2005;11(2):87-91.
50. Bastian PJ, Hutterer GC, Shariat SF, Rogers CG, Palapattu GS, Lotan Y, Vazina A, Amiel GE, Gupta A, Sagalowsky AI, Lerner SP, Schoenberg MP, Karakiewicz PI; Bladder Cancer Research Consortium. Macroscopic, but not microscopic, perivesical fat invasion at radical cystectomy is an adverse predictor of recurrence and survival. *BJU Int.* 2008 Feb;101(4):450-4.
51. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol.* 2006 Jun;37(6):726-34
52. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA Jr, Shappell SB. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):646-51.

5.3.5. Markers prognostici

I parametri clinici e patologici classici (grado, stadio, invasione vascolare e linfatica) pur fornendo importanti informazioni prognostiche hanno a tutt'oggi una limitata capacità nel predire la recidiva, la progressione, lo sviluppo di metastasi o la risposta alla terapia e la sopravvivenza.

Analisi statistiche multivariate evidenziano come il numero dei tumori, la recurrence rate, le dimensioni ed il grado sono i più importanti fattori prognostici per la recidiva, mentre grado, recurrence rate e dimensioni del tumore sono fattori prognostici per la progressione.

Sylvester et al [1] (L) hanno elaborato un metodo per predire la recidiva e la progressione in ciascun paziente dopo TUR, utilizzando i dati ottenuti da 7 trial EORTC su 2596 pazienti con tumore vescicale Ta, T1 e Tis, giungendo a sviluppare tabelle di rischio attraverso le quali i pazienti vengono suddivisi in quattro gruppi a seconda dello score ottenuto.

Il più importante fattore prognostico nei pazienti con T1G3 è la presenza concomitante di Cis.

Nei T1G3 senza Cis la probabilità di progressione è del 10% ad 1 anno e del 29 % a 5 anni, salendo in presenza di Cis rispettivamente al 29% e 74%.

Numerosi sforzi sono stati fatti per fornire all'anatomo-patologo elementi che potessero essere di aiuto nell'attribuzione del grado nei casi più incerti, al di là dell'aspetto morfologico. In questo senso, la patologia molecolare sembra poter rivestire un ruolo ben definito di supporto al grado nella ridefinizione e nell'affinamento della nuova classificazione.

Gli studi disponibili al momento sembrano suggerire l'esistenza di due sottotipi genetici distinti nell'ambito delle neoplasie vescicali non muscolo invasive: una categoria caratterizzata da stabilità genetica includente le PUNLMP e i carcinomi uroteliali papillari a basso grado e una categoria con instabilità genetiche che comprende i carcinomi ad alto grado.

Per tale motivo si è a tutt'oggi alla ricerca di markers prognostici che possano essere utili nel predire l'andamento clinico della malattia ed in particolare nell'ultimo decennio gli studi si sono sviluppati nel campo della genetica e della biologia molecolare.

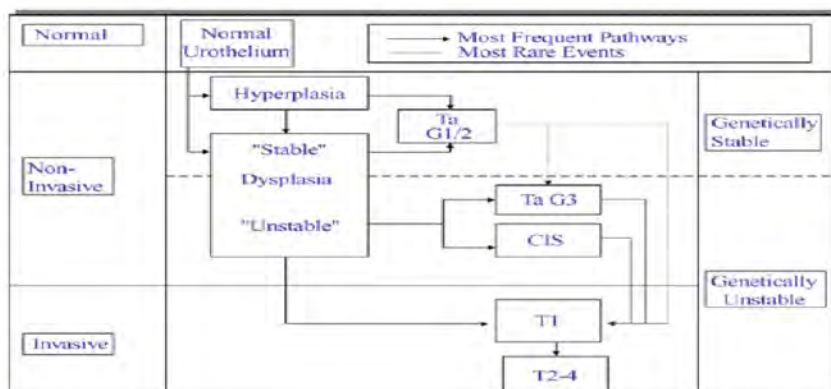
Nel tumore della vescica sono state descritte multiple alterazioni genetiche ed epigenetiche, in particolare la perdita dell'eterozigosi (LOH) con alterazione dei cromosomi 4, 5, 8, 9, 11 e 17 è considerato un momento importante nella carcinogenesi.

Recenti studi limitano l'area alterata del cromosoma 5 alla regione 5p13 che contiene DOC-2/DAB2 (differentially expressed in ovarian carcinoma-2/disabled-2) un gene oncosoppressore identificato per la prima volta nel carcinoma ovarico. La downregolazione di DOC-2/DAB2 è stata riportata nel carcinoma vescicale [2] (L)

Altre anomalie cromosomiche possono coinvolgere il cromosoma 8 con la perdita del braccio p o il guadagno del braccio q.

La perdita dell'eterozigosi di 8p è associato con tumori più aggressivi, la regione 8q24 coinvolge il proto-oncogene c-myc: più alti livelli di c-myc sono associati a tumori di stadio e grado avanzati [3] (L)

Tab 5.3. -3 Le due principali vie di sviluppo dei tumori uroteliali papillari secondo i dati recenti sul profilo del DNA.



Anomalie del cromosoma 9 sono tipicamente presenti negli stadi precoci della carcinogenesi predisponendo le cellule ad acquisire anomalie genetiche cromosomiche avanzate facilitando la progressione della malattia. Il locus potenziale del gene oncosoppressore è 9p21.

Molti AA hanno dimostrato una associazione fra overespressione di epidermal growth factor (EGFR) e carcinoma vescicale di alto grado e stadio come fattore prognostico indipendente nei pazienti con carcinoma vescicale avanzato. L'indice di proliferazione MIB-1 è un predittore più forte di progressione del tumore vescicale rispetto all'overespressione dell'EGFR [4] (L).

Kassouf et al [5] (L) hanno esaminato la correlazione fra i recettori della famiglia ErbB (l' overespressione si traduce in aumentato segnale proliferativo) con la progressione e la sopravvivenza: elevata espressione di EGFR e bassa di Erb4 è associata con tumori di alto grado non papillari ed invasivi con recurrence-free e overall survival più breve ($p < 0.002$).

La p53, gene oncosoppressore, è nota come "guardiano del genoma" mostrando la sua capacità di integrare molti segnali che controllano la vita e la morte cellulare. Esistono dati discordanti sul ruolo della p53: la discrepanza fra gli studi è legata alla scelta degli anticorpi, alla variabilità nell'interpretazione e nei criteri di stratificazione, al campionamento ed alle tecniche di procedura.

In una metanalisi su 168 lavori pubblicata da Malats et al [6] (L) evidenziano che l'alterata espressione di p53 è un fattore prognostico indipendente per la recidiva tumorale nel 27% (9 su 34 lavori), per la progressione nel 50% (12 su 24) e per la sopravvivenza nel 29% (10 su 35). In tali studi l'hazard ratio per la recidiva è 1.6 (95% CI 1.2-2.1), per la progressione è 3.1 (95% CI 1.9-4.9) e per la mortalità di 1.4 (95% CI 1.2-1.7). In conclusione l'evidenza è debole per concludere che le modificazioni di p53 possano essere un marker per l'outcome clinico nel predire la recidiva, progressione e mortalità.

Recenti lavori non riportano invece alcuna associazione fra p53 ed outcome [7,8] (L).

In altri studi la p53, valutata in associazione ad alterazioni di p21 e della pRb (proteina del retinoblastoma) era significativamente associata con lo stadio tumorale, l'invasione linfovaskolare, le metastasi linfonodali, il grado tumorale, la recidiva di malattia e la morte causa specifica. L'alterazione di p53, p21 e pRb agisce in modo cooperativo o sinergico per promuovere la progressione del carcinoma vescicale rispetto alla valutazione del singolo fattore [9](L) Il fenotipo p53 era il più forte predittore dell'outcome del tumore vescicale (recidiva di malattia e sopravvivenza) in pazienti sottoposti a cistectomia radicale rispetto a p21, pRB, p27, p16, ciclina E1 o D1 [10,11] (L).

Lopez-Knowles et al [12] (L) al concludono che le alterazioni della p53 sono essenziali nella progressione del carcinoma vescicale e che i tumori T1G3 sono "tumori invasivi che non hanno ancora invaso il muscolo". In questo studio su 995 pazienti con carcinoma vescicale non muscolo invasivo l'overespressione della p53 correla con stadio e grado più elevati di malattia ma da un'analisi multivariata non compare il significato prognostico della p53. Tali dati sono confermati da Moonen [13] (L) su 105 pazienti con carcinoma vescicale di alto grado non muscolo invasivo.

L'accumulo nucleare di p53 non è predittivo della risposta al BCG intravesicale con o senza interferone in termini di recidiva tumorale, progressione o sopravvivenza [14] (L).

Tale dato è confermato in un recente lavoro che sottolinea come la underexpression di pRb nucleare potrebbe essere predittiva di non risposta e di recidiva tumorale dopo terapia intravesicale con BCG + interferone, ma non lo è l'accumulo nucleare di p53 o la combinazione con pRb [15] (L).

Lamy et al [7] riportano in uno screening sistematico che le mutazioni di FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) e di TP53 sono coinvolti nell'oncogenesi rispettivamente dei tumori non muscolo-invasivi e nei tumori invasivi.

La mutazione di FGFR3 rappresenta un subset di tumori di basso stadio e grado che raramente progrediscono e hanno una buona prognosi [16] (L).

La pRb (proteina del retinoblastoma) ha un ruolo nel mantenimento delle cellule staminali, rigenerazione tissutale e differenziazione: la perdita o l'inattivazione porta alla crescita delle cellule tumorali, ma il suo potere predittivo è inferiore ad altri regolatori del ciclo cellulare [8] (L).

La p27 inibisce il ciclo cellulare con arresto in fase G1, pertanto la diminuita espressione della p27 correla con la recidiva e con la ridotta sopravvivenza cancro-specifica nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale per malattia infiltrante [10,11] mentre ha limitato valore predittivo nelle forme non muscolo-invasivo [17] (L).

Le Cicline D ed E sono responsabili della fase iniziale e terminale della fase G1 del ciclo cellulare. L'espressione della ciclina E1 è significativamente ridotta in pazienti con stadio patologico avanzato, invasione linfovaskolare, metastasi linfonodali sottoposti a TURV e cistectomia.

Le alterazioni della ciclina D1 sono un evento precoce nella cancerogenesi, ma non hanno significato prognostico [10] (L).

Shariat et al [18] (L) affermano che l'analisi delle varie combinazioni dei regolatori del ciclo cellulare forniscono informazioni prognostiche aggiuntive con una più accurata predizione dell'outcome rispetto al singolo marker.

Lopez-Beltran [19] (L) riportano che l'overespressione della ciclina D3, in associazione alla ciclina D1, è presente nei pazienti con Ta/T1 con tumori di dimensioni maggiori, di grado elevato e con maggiore rischio di progressione.

Svatek et al [20] (L) evidenziano che la forma solubile di Fas (sFas), mediatore dell'apoptosi, è presente in vitro nelle cellule lisate e nel supernatante di linee cellulari di carcinomi vescicali di alto grado ed in vivo, ricercato nelle urine, può essere un fattore predittore indipendente della presenza ed invasività di carcinoma vescicale in pazienti con anamnesi positiva per carcinoma vescicale non muscolo invasivo. L' sFas potrebbe giocare un ruolo nell'immunosoppressione locale del carcinoma vescicale associata con lo sviluppo tumorale, l'aggressività biologica o la progressione.

Karam et al [21] (L) riportano su 226 pz consecutivi sottoposti a cistectomia radicale la perdita di espressione della caspasi-3, marker di apoptosi, nei pazienti con più alto grado, stadio e metastasi linfonodali e che inoltre la perdita di caspasi 3 risulta essere un predittore indipendente di sopravvivenza cancro-specifica dopo cistectomia radicale. Viene descritta inoltre la modificazione della Bcl-2, una proteina antiapoptotica presente sulla membrana cellulare che controlla la posizione del citocromo C, lo stato della caspasi ed i canali degli ioni coinvolti nell'apoptosi. Nel 32% dei campioni ottenuti da cistectomia radicali risulta overespressa correlando con stadio patologico più alto, la recidiva di malattia e la mortalità cancro-specifica.

In questo report sono valutati anche altri marker (p53, Survivina), l'analisi multivariata evidenzia che in presenza di alterazione di tutti i quattro markers di apoptosi le percentuali di recurrence-free survival e disease-specific survival a 7 anni risultano rispettivamente di 9% e 7% in contrapposizione al 75% e 89% dei pz con i quattro markers non alterati; nonostante i dati incoraggianti sono gli stessi Autori a sottolineare la necessità di un più lungo periodo di follow-up e di una maggiore numerosità della popolazione in studio .

La survivina, inibitore dell'apoptosi attraverso il blocco dell'attività della caspasi, induce cambiamenti nell'espressione genica che si associa ad invasività delle cellule tumorali, i livelli urinari di survivina sono associati alla presenza di tumore con grado e stadio avanzati. La survivina è overespressa nel 53% dei tumori non muscolo invasivi, e, ad un'analisi multivariata, è indipendentemente associata con la recidiva e la progressione tumorale, ma non con la sopravvivenza cancro-specifica. Pertanto l'espressione della survivina nello specimen da TUR potrebbe aiutare ad individuare i pazienti con carcinoma non muscolo invasivo ad alto rischio che potrebbero beneficiare di una terapia aggressiva [21] (L).

E' inoltre overespressa nel 64% dei campioni ottenuti da cistectomia radicali [20] (L) ed associata a stadio patologico avanzato, invasione linfovaskolare, metastasi linfonodali, recidiva di malattia e mortalità cancro-specifica. L'espressione di Bcl-2, caspase-3, p53 e survivina, markers di apoptosi, ha un effetto cooperativo sulla progressione del carcinoma vescicale ad un'analisi multivariata è indipendentemente associata con la recidiva e con la mortalità cancro-specifica.

L'overespressione aumenta gradualmente dalle forme non muscolo-invasive fino ai tumori avanzati con metastasi linfonodali [22] (L).

L'angiogenesi è il processo di formazione di nuovi vasi, è un evento fondamentale nell'inizio e progressione dei tumori solidi.

La densità microvascolare è un fattore prognostico indipendente correlata a grado,

stadio e stato linfonodale. La trombospodin-1 è un potente inibitore dell'angiogenesi e la sua espressione è inversamente proporzionale alla densità microvascolare .

La famiglia dei vascular endothelial factor (VEGF) è importante nell'angiogenesi in particolare VEGF-A, VEGF-C e VEGF-D sono associati ad aumento di stadio e grado .

In particolare l'espressione di VEGF-C era significativamente associata alle dimensioni del tumore , stadio, grado invasione linfovaskolare e metastasi linfonodali .

In un'analisi multivariata l'espressione di VEGF-C è un predittore indipendente di metastasi linfonodali [23, 24] (L) e correla significativamente con una cattiva prognosi e la sua valutazione in campioni biotici potrebbe essere utile nel predire il coinvolgimento linfonodale .

Alterazioni epigenetiche sono comuni nelle cellule tumorali (ipometilazione del DNA e ipermetilazione di siti specifici (isole di CpG) e tali eventi partecipano al processo di carcinogenesi attraverso il favorire l'instabilità cromosomica e l'aumento del tasso di mutazione. Sono stati pertanto studiati gli stati di metilazione di vari geni come possibili biomarkers.

Catto [25] (L) studia l'ipermetilazione del promotore su 280 pazienti con tumore uroteliale (116 tumore vescicale e 164 tumore dell'alta via escretrice) presente nell'86% , rispettivamente 76% e 94% carcinoma vescicale e alta via escretrice. La metilazione è un evento più frequente nell'alta via escretrice e si associa a stadio avanzato, progressione e mortalità

Ellinger [26] (L) valuta l'ipermetilazione nel siero di pazienti sottoposti a cistectomia in particolare la combinazione di 3 siti genici(APC,GSTP1e T1G1). L'ipermetilazione di APC correla con lo stadio, GSTP1 o GSTP1oT1G1 con la multifocalità e APC o APCo-T1G1 con i margini chirurgici positivi. La presenza di DNA ipermetilato nel siero dei pazienti con carcinoma vescicale è associato a prognosi sfavorevole .

Lo studio proteomico e genomico con appropriati database e supporti bioinformatici potrebbe consentire di trovare nuovi markers e di tipizzare ciascun tumore consentendo una terapia personalizzata per ciascun paziente.

Dyrskjot et al [27] (L) in un recente studio multicentrico analizzano su 404 pazienti con carcinoma vescicale il profilo di espressione genica (gene expression signatures) per la diagnosi molecolare di stadio di malattia e di CIS e per predire la recidiva di malattia e la progressione utilizzando classificatori molecolari basati su microarray. Si è ottenuta un'alta concordanza tra stadio patologico di malattia e 52 geni (gene stage signature) $p<0.001$, tra la presenza di CIS e 68 geni (gene CIS signature) (sensibilità 75%, specificità 55%, VPP 28% e VPN 90%).

Sono stati individuati, inoltre, 88 geni (gene progression signature) in grado di predire la progressione rispetto a variabili cliniche standard (sensibilità 66%, specificità 66%, VPP e VPN rispettivamente 32 e 89%), ma, purtroppo, non sono stati evidenziati geni in grado di predire il rischio di recidiva .

Un'analisi multivariata evidenzia i classificatori molecolari di progressione essere una variabile significativamente indipendente con la progressione di malattia aggiustata per età, sesso, stadio, grado e trattamento (HR 2.3; $p=0.007$).

Questo studio multicentrico documenta l'utilità clinica di profili di espressione genica per la diagnosi molecolare e nel predire l'outcome dei pazienti con carcinoma vescicale non muscolo-invasivo.

Tab. 5.3.-4: Markers prognostici

	Markers	Correlazioni cliniche
Alterazioni genetiche/epigenetiche	Perdita della eterozigosi (LOH) con alterazione dei cromosomi 4, 5, 8, 9, 11, 17 [2,3] Alterazioni epigenetiche: ipometilazione del DNA, ed ipermetilazione di siti specifici [25,26]	Ruolo nella carcinogenesi
Regolatori del ciclo cellulare	p53 ("guardiano del genoma") pRb (proteina del retinoblastoma) p27 cicline (D, E)	p53- debole [6] o nessuna [7,8] correlazione con outcome clinico pRb, p21- sinergia con p53 per predire la progressione [9] p27- correla con recidiva e ridotta sopravvivenza cancro specifica nelle forme invasive [10,11] cicline- correlano con dimensioni e grado tumorale e progressione [10,18]
Regolatori dell'apoptosi: due principali pathways dei tumori uroteliali papillari in accordo con recenti dati relativi al profilo del DNA.	sFas (forma solubile di Fas) Caspasi 3 Bcl-2 survivina	sFas- fattore predittivo indipendente di aggressività biologica e progressione [19] caspasi 3- fattore indipendente di sopravvivenza cancro specifica (dopo cistectomia) [21] survivina- fattore predittivo indipendente per recidiva e progressione nei ca non muscolo invasivi. [21] Nei tumori muscolo invasivi, se overespressa, correla con stadio patologico e mortalità cancro-specifica [22] Bcl2, caspasi 3, p53, survivina- hanno effetto cooperativo per predire la progressione [21]
Angiogenesi	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	VEGF- associazione con stadio e grado [23] VEGFC- predittore indipendente di metastasi linfonodali [23,24]
Proteomica e genomica	Profili di espressione genica (gene expression signatures)	gene expression signatures: diagnosi molecolare di stadio, Cis, progressione[27,28] risposta alla chemioterapia [29].

Sanchez-Carbayo [28] (L) utilizzando oligonucleotidi arrays identifica caratteristici profili genetici di comportamento aggressivo del tumore vescicale (105 pz con TCC - 33 superficiali e 72 invasivi- e 52 pz con urotelio normale) con un'accuratezza dell'82,2%. Algoritmi predittivi per la stadiazione consentono nell'89% una diagnosi differenziale fra forme non muscolo-invasive ed invasive .

L'accuratezza diagnostica è 82% e 90% rispettivamente per i tumori vescicali in generale e per le forme invasive nel predire l'overall survival consentendo non solo una diagnosi differenziale fra forme invasive e forme superficiali ma anche la stratificazione dei tumori invasivi in base allo stato linfonodale e all'outcome del paziente.

Takata et al [29] (L) valutano il profilo di espressione genica in 27 carcinomi vescicali per predire la risposta alla terapia neoadiuvante metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino, identificando 14 geni con corretta predizione in 8 su 9 pazienti .

I marker prognostici appaiono promettenti ma i risultati a volte divergenti negli studi, la complessità delle metodiche e non da ultimo i costi, fanno sì che nessuno di questi sia pronto per essere impiegato nella pratica quotidiana.

Tali problematiche che al momento limitano la possibilità di utilizzo di questi potenziali markers sono d'altro canto il freno alla possibilità di eseguire studi su campioni più ampi e quindi il vincolo che attualmente sembra difficilmente eliminabile.

In conclusione dalla analisi degli studi pubblicati dal 2004 ad oggi non è stato possibile ottenere nuovi markers prognostici con livelli di evidenza sufficienti a renderli utilizzabili nella pratica clinica.

RACCOMANDAZIONI

Non si raccomanda l'uso di marcatori biologici con intento prognostico nella pratica clinica

Dall'analisi degli studi pubblicati dal 2004 ad oggi non è stato possibile ottenere nuovi markers prognostici con livelli di evidenza sufficienti a renderli utilizzabili nella pratica clinica.

Bibliografia

- 1 - Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol, 2006,49:466-77.
- 2 -Karam JA, Shariat SF, Ashfaq R et al: Decreased DOC-2/DAB expression in urothelial carcinoma of the bladder .J Urol, 2007 ,177:548.
- 3 -Zaharieva B, Simon R, Ruiz C et al : High-Throughput tissue microarray analysis of CMYC amplification urinary bladder cancer . Int J Cancer, 2005 ,117:952-56.
- 4 -Popov Z, Gil-Diez-De-Medina S, Ravery V et al : Prognostic value of EGF receptor and tumor cell proliferation in bladder cancer : therapeutic implications . Urol Oncol, 2004, 22:93-101.
- 5 -Kassouf W, Black PC , Tuziak T et al : Distictive expression pattern of ErB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer . J Urol, 2008 ,179:353-58.

- 6 -Malats N, Bustos A, Nascimento CM et al : p53 as a prognostic marker for bladder cancer : a meta-analysis and review *Lancet Oncol*, 2005, 6:678-686.
- 7 -Lamy A, Gobet F, Laurent M et al : Molecular profiling of bladder tumors based on the detection of FGFR3 and TP53 mutations *J Urol*, 2006, 176:2686-2689.
- 8 -Yurak AO, Ramos D, Calabuig-Farinas S et al : Molecular and immuno-histochemical analysis of the prognostic value of cell-cycle regulators in urothelial neoplasms of the bladder. *EUR Urol*, 2006, 50: 506-515.
- 9 -Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D et al : Combined effects of p53, p21 and pRB expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma *J Clin Oncol*, 2004, 22:1007-1013.
- 10 -Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI et al : Correlation of cyclin D1 and E1 expression with bladder cancer presence, invasion, progression and metastasis. *Human Pathol*, 2006, 37:1568-1576.
- 11 -Shariat SF, Zlotta AR, Ashfaq R et al : Cooperative effect of cell-cycle regulators expression on bladder cancer development and biologic aggressiveness. *Mod Pathol*, 2007, 20: 445-459.
- 12 -Lopez-Knowles E, Hernandez S, Kogevinas M et al : The p53 pathway and outcome among patients with T1G3 bladder tumors. *Clin Cancer Res*, 2006, 12:6029-6036.
- 13 -Moonen PM, van Balken-Ory B, Kiemeny LA, et al : Prognostic value of p53 for high risk superficial bladder cancer with long-term follow up *J Urol*, 2007, 177: 180-183.
- 14 -Dalbagni G, Parek DJ, Ben-Porat L et al : Prospective evaluation of p53 as a prognostic marker in T1 transitional cell carcinoma of the bladder *BJU Int*, 2007, 99: 281-285.
- 15 -Esvaranathan K, Chiong E, Thamboo T et al : Predictive value of p53 and Rb expression in superficial bladder cancer patients treated with BCG and interferon-alpha. *Cancer*, 2007, 109:1097-1105, 2007.
- 16 -Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J et al : Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol*, 2006, 24:3664-3671.
- 17 -Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI et al : Predictive value of cell cycle biomarkers in nonmuscle invasive bladder transitional cell carcinoma *J Urol*, 2007, 177:481-487.
- 18 -Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI et al : Predictive value of cell cycle biomarkers in nonmuscle invasive bladder transitional cell carcinoma *J Urol*, 2007, 177:481-487.
- 19 -Lopez-Beltran A, Requena MJ, Luque RJ : Cyclin D3 expression in primary Ta/T1 bladder cancer *J Pathol*, 2006, 209:106-113.
- 20 -Svatek RS, Herman MP, Lotan Y et al : Soluble Fas promising novel urinary marker for the detection of recurrent superficial bladder cancer *Cancer*, 2006, 106: 17091-1707.
- 21 -Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI et al : Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol*, 2007, 2:128-136
- 22 -Shariat SF, Ashfaq R, Karakiewicz PI et al : Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression and mortality. *Cancer*, 2007, 109: 1106-113.
- 23 -Suzuki K, Morita T, Tokue A : Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression predicts lymph node metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol*, 2005, 12:152-58

- 24 -Zu X, Tang Z, Li Y et al : Vascular endothelial-growth-factor-c expression in bladder transitional cell cancer and its relationship to lymph node metastasis BJU In, 2006, 98:1090-93
- 25 -Catto JWF, Azzouzi AR, Rehman I et al : Promoter hypermethylation is associated with tumor location, stage and subsequent progression in transitional cell carcinoma JCO, 2005, 13:2903-910.
- 26 -Ellinger J, El Kassem N, Heukamp LC et al : Hypermethylation of cell –free serum DNA indicates worse outcome in patients with bladder cancer . J Urol, 2008, 179:346-52
- 27 -Dyrskjot I, Zieger K, Kruhoffer M et al : A molecular signature in superficial bladder carcinoma predicts clinical outcome Clin Cancer Res, 2005, 11:4029-36.
- 28 -Sanchez-Carbajo M, Socci ND, Lozano J et al : Defining molecular profiles of poor outcome in patients with invasive bladder cancer using oligonucleotide microarrays . J Clin Oncol, 2006, 24:778-789
- 29 -Takata R, Katagiri T, Kanehira M , et al : Predicting response to methotrexate , vinblastine, doxorubicin and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer through genome-wide expression profiling. Clin Cancer Res, 2005, 11:2625-36.

5.4. Neoplasie vescicali uroteliali non muscolo invasive: implicazioni cliniche della nuova classificazione anatomo-patologica

5.4.1. Definizione e affidabilità del concetto di neoplasia vescicale a Basso e Alto Grado

Nel confronto con la classificazione WHO del 1973, la classificazione WHO/ISUP nel 1998 adottata come base della stadiazione TNM-WHO nel 2004 offre un importante contributo nella descrizione dei differenti gradi di malignità cellulare in base a specifiche e dettagliate caratteristiche citologiche.

Introduce una nuova entità isto-patologica cioè la “neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità (PUNLMP = *Papillary Urotelial Neoplasia Low Malignancy Potential*), e ne elimina un'altra corrispondente al carcinoma uroteliale a grado intermedio di malignità (G2), oggetto di annose controversie sia sul piano isto-patologico che clinico [2, 3]

Di fatto, al grado intermedio di differenziazione cellulare (sec. WHO 1973), cui veniva riferito globalmente il 50% delle attribuzioni istologiche ed isto-patologiche, il clinico non ha mai saputo correlare schemi di terapia o timing di sorveglianza adeguati. In accordo con la classificazione WHO/ISUP 1998, parte delle neoplasie grado G2 dovrebbe quindi essere attribuita alla categoria del basso grado e parte a quella dell'alto grado.

Nelle intenzioni degli autori, la distinzione tra PUNLMP e carcinomi uroteliali a basso grado da una parte e carcinomi uroteliali ad alto grado dall'altra, avrebbe dovuto costituire la base per il superamento delle controversie legate alla incerta ed incoerente attribuzione prognostica delle neoplasie a grado intermedio. Analogamente avrebbe dovuto consentire una completa revisione critica delle caratteristiche biologiche delle neoplasie vescicali non muscolo invasive permettendo di distinguere nettamente tra 2 entità: una a buona prognosi ed una a cattiva prognosi cui correlare approcci terapeutici e schede di follow-up distinti e finalmente ben definiti.

Tab. 5.4.-1 - Differenze nella definizione del Grado nel confronto tra Classificazione WHO-1973 e WHO-2004

Grado istologico sec. WHO-1973 delle neoplasie vescicali papillari non muscolo invasive
Papilloma uroteliale
Grado 1 ben differenziato
Grado 2: mediamente differenziato
Grado 3: scarsamente differenziato
Grado istologico sec. WHO-2004 delle neoplasie vescicali papillari non muscolo invasive
Papilloma uroteliale
Neoplasia papillare uroteliale a basso grado di potenzialità maligna (PUNLMP)
Carcinoma uroteliale papillare a basso grado
Carcinoma uroteliale papillare ad alto grado

Tab 5.4.-2 -Correlazione tra la classificazione WHO 1973 e la classificazione WHO 2004 (WHO/ISUP 1998) per le neoplasie vescicali uroteliali papillari.

Papilloma	—————	Papilloma
Grado 1	—————	PUNLMP
Grado 2	—————	Basso Grado
Grado 3	—————	Alto Grado

5.4.2. Evidenze cliniche relative alla validità della nuova classificazione

Affidabilità

Esistono evidenze cliniche [4,5,6] (L) che la classificazione WHO sia più affidabile della classificazione che si propone di sostituire soprattutto per quanto si riferisce alle neoplasie a basso grado. La maggiore affidabilità sarebbe giustificata proprio dalla migliore definizione del grado istologico:

- Papilloma uroteliale: si caratterizza istologicamente per l'assenza di aspetti citologici di malignità ma solo per la presenza di cellule uroteliali normali in architettura papillare

- PULNMP: si caratterizzano istologicamente per la minima atipia citologica in una configurazione papillare
- Carcinomi Uroteliali Papillari a Basso Grado
- Carcinomi Uroteliali Papillari ad Alto Grado

Intercambiabilità

Esistono evidenze cliniche [7,8,9](L) che le classificazioni WHO 1973 e WHO 2004 non siano intercambiabili. Il fatto sarebbe da attribuire in particolare alla maggiore affidabilità della classificazione più recente relativamente alla definizione delle neoplasie a basso grado.

Riproducibilità

Nonostante la migliore definizione istologica dei bassi gradi, la riproducibilità della nuova classificazione sembra essere solo moderatamente superiore rispetto alla precedente, almeno dal punto di vista statistico, a causa di una documentata e non trascurabile, variabilità inter e intra-osservatore [10,11,12, 13](L)

5.4.3. Evidenze correlate all'impatto clinico della nuova classificazione WHO/ISUP 1998

A circa 10 anni dalla sua introduzione, il reale impatto clinico della nuova classificazione non può ancora essere definitivamente stabilito. Verosimilmente, i motivi principali che ne hanno rallentato la verifica sono stati:

a - la riluttanza da parte di molti anatomo-patologi ad abbandonare la precedente classificazione. Anche dopo il 2004, con l'eccezione di centri ad alto volume o di riferimento terziario, molti anatomo-patologi hanno di fatto continuato a suddividere le neoplasie vescicali secondo i 3 livelli (G1,G2,G3) tradizionali anziché secondo i 2 livelli previsti (basso grado e alto grado) né hanno fornito contemporaneamente entrambe le attribuzioni di grado come raccomandato dalle Linee Guida Internazionali[14]. La nuova classificazione: - comporta per l'anatomo-patologo un adattamento della sua indagine in accordo con i nuovi criteri - attribuisce all'anatomo-patologo una maggiore responsabilità nella attribuzione di un parametro prognostico ad elevato impatto clinico.

b - l'introduzione nella pratica clinica delle Tabelle di Rischio redatte dall' European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e adottate dalla Associazione Europea di Urologia (EAU) nel 2004 [15].

Queste Tabelle sono il frutto di una meta-analisi redatta utilizzando il data base dell'EORTC contenente i dati individuali di 2.596 pazienti con diagnosi di neoplasia stadio Ta e T1 reclutati in sette studi prospettici randomizzati e seguiti nel lungo follow-up. La valutazione in oggetto ha volutamente escluso i pazienti con solo carcinoma in situ (CIS), i pazienti sottoposti a re-TUR e quelli già trattati con BCG. Al contrario, la maggioranza (68%) dei pazienti entrati nella valutazione meta-analitica aveva ricevuto almeno un trattamento di chemioterapia adiuvante. Le Tabelle di Rischio si esprimono

attraverso uno Scoring System globale ottenuto come somma dello score attribuito a 6 diversi fattori predittivi deducibili al momento della TUR:

- numero delle neoplasie
- dimensioni della neoplasia
- precedente tasso di recidive
- Stadio della neoplasia (T)
- presenza di CIS concomitante
- Grado della neoplasia (G)

Per quanto attiene al fattore Grado quale parametro predittivo di recidiva e progressione dopo resezione endoscopica, le Tabelle sono state redatte facendo riferimento ai 3 livelli della classificazione WHO 1973, valida all'epoca degli studi di riferimento.

Tuttavia, nel momento in cui le Tabelle di Rischio si sono rese disponibili, la classificazione anatomo-patologica WHO/ISUP 1998 ha introdotto la sostanziale modifica già citata a carico del parametro grado.

5.4.4. Obiettivi clinici primari e secondari

Le Tabelle di Rischio EORTC distinguono 3 categorie di rischio di recidiva e progressione per pazienti affetti da neoplasie vescicali non muscolo invasive:

- **Basso Rischio:** neoplasie senza infiltrazione della sottomucosa (Ta), primitive, singole, grado G1, dimensioni ≤ 3 cm
- **Alto Rischio:** neoplasie con infiltrazione della sottomucosa (T1), ogni grado G3, multifocali, plurirecidiv e i CIS
- **Intermedio Rischio:** neoplasie Ta, T1, grado G1-G2, singoli o recidivi, > 3 cm

I dati che si possono ritenere acquisiti in base alle Tabelle di Rischio EORTC per ciò che concerne il parametro grado possono essere così riassunti:

- le neoplasie di grado G1 rientrano sia nella categoria dei bassi rischi (la maggioranza) che in quelle dei rischi intermedi
- il grado rappresenta il parametro predittivo più importante per il rischio di progressione (prioritario rispetto a stadio, multifocalità, recidività e volume della neoplasia,)
- il grado rappresenta un parametro moderatamente predittivo per il rischio di recidiva (secondario rispetto alla multifocalità, all'intervallo di tempo tra TUR e prima recidiva, al volume della lesione e prioritario rispetto allo stadio)
- il grado costituisce un fattore predittivo prioritario rispetto allo stadio sia per quanto riguarda il rischio di recidiva che di progressione

L'eliminazione del grado intermedio (G2) si ripercuote quindi sostanzialmente sulla categoria del Rischio Intermedio. Per questa categoria di rischio, l'attribuzione da parte dell'anatomo-patologo del grado G2 sec.WHO 1973 ad un alto grado sec.WHO/ISUP 1998, determinerebbe il trasferimento del paziente dalla categoria a rischio intermedio alla categoria ad alto rischio. Nel caso contrario in cui l'anatomo-patologo interpretasse il

G2 come un basso grado, il paziente con malattia recidiva, multifocale e dimensione ≥ 3 cm verrebbe riconfermato nella categoria a rischio intermedio.

Dallo studio di meta-analisi EORTC si evince inoltre che il rischio globale di progressione dopo resezione endoscopica di una neoplasia non muscolo invasiva è globalmente dell'11%. Tale rischio, tuttavia, varia sensibilmente in rapporto alla categoria di rischio di appartenenza del paziente. Escludendo i pazienti con grado G2, le neoplasie a basso grado (G1) si caratterizzano per un rischio medio di recidiva a 5 anni del 41.5% (16-67%) a fronte di un rischio medio di progressione globale (per stadio e/o grado) del 5.9% (0-17.4%). All'opposto, le neoplasie ad alto grado (G3) si associano ad un rischio di recidiva e di progressione a 5 anni rispettivamente del 73.5% (54-82%) e del 31.5% (15-47%).

Questi dati sanciscono, per le neoplasie a basso grado, un obiettivo clinico primario rappresentato dalla prevenzione delle recidive e un obiettivo clinico secondario rappresentato dalla prevenzione della progressione. Viceversa, per le neoplasie di alto grado, si afferma come obiettivo clinico primario la prevenzione della progressione e come obiettivo secondario la prevenzione delle recidive.

5.5.5. Nuove classi di rischio

Quanto detto nel paragrafo precedente comporta sul piano clinico una variazione delle classi di rischio in:

Basso Grado - Basso rischio di progressione e di recidiva

Basso Grado – Basso rischio di progressione e alto rischio di recidiva

Alto Grado = Alto rischio di progressione e di recidiva

La nuova classificazione, attraverso l'eliminazione del grado intermedio, enfatizza l'esistenza di 2 entità cliniche nettamente distinte per caratterizzazione biologica e atteggiamento prognostico. Due entità: neoplasie a basso grado (basso e intermedio rischio di recidiva) e neoplasie ad alto grado cui attribuire, sulla base dei livelli di evidenza clinica, distinte raccomandazioni di terapia e di follow-up.

Per distinguere le neoplasie di basso grado a basso o alto rischio di recidiva potrebbe essere utile l'integrazione con marcatori molecolari quali per es CK20, Ki-67 e la mutazione del recettore per il fattore di crescita fibroblastico (FGFR3).

Bibliografia

1. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. 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(12):1435-14

2. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Cheville J, Gasser T, Grignon DJ, Hofstadter F, Lopez-Beltran A, Epstein JI. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34. 40
3. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46(2):170-176
4. Pich, A., Chiusa, L., Formiconi, A., Galliano, D., Bortolin, P. and Navone, R.: Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25: 1528-34
5. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):889-97
6. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary.. *Int J Surg Pathol.* 2005;13(2):143-53
7. Bircan S, Candir O, Serel TA. Comparison of WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 grade and combined scoring systems in evaluation of bladder carcinoma.. *Urol Int.* 2004;73(3):201-08
8. Jones TD, Cheng L. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):1995-2003
9. Campbell PA, Conrad RJ, Campbell CM, Nicol DL, MacTaggart P. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: reliability of diagnosis and outcome. *BJU Int.* 2004;93(9):1228-31
10. Krüger S, Thorns C, Böhle A, Feller AC. Prognostic significance of a grading system considering tumor heterogeneity in muscle-invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Int Urol Nephrol.* 2003;35(2):169-73.
11. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW, ten Kate F. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol.* 2002;55(12):900-1005
12. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002;168(3):968-72
13. Gonul II, Poyraz A, Unsal C, Acar C, Alkibay T. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classifications for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder. Pathological evaluation of 258 cases. *Urol Int.* 2007;78(4):338-44
14. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Lobel B. EAU European Association of Urology guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma.; *Eur Urol.* 2004;46(2):147-54
15. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 475-77

16. van Oers JM, Wild PJ, Burger M, Denzinger S, Stoehr R, Rosskopf E, Hofstaedter F, Steyerberg EW, Klinkhammer-Schalke M, Zwarthoff EC, van der Kwast TH, Hartmann A. FGFR3 mutations and a normal CK20 staining pattern define low-grade noninvasive urothelial bladder tumours. *Eur Urol.* 2007;52(3):760-68
17. Yin H, Leong AS. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up.. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(5):679-87
18. Lopez-Beltran A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, Blanca A, Quintero A, Montironi R, Cheng L, Gonzalez-Campora R, Requena MJ. Loss of heterozygosity at 9q32-33 (DBC1 locus) in primary non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low-grade urothelial carcinoma of the bladder and their associated normal urothelium.. *J Pathol.* 2008;215(3):263-72

5.5. Neoplasie a basso grado

5.5.1. Basso Rischio di Recidiva

In termini di impatto clinico sembra giustificato considerare insieme in questa categoria i tumori papillari uroteliali a basso potenziale di malignità (PUNLMP) e i carcinomi uroteliali papillari a basso grado, senza infiltrazione della lamina propria (Ta), primitivi, singoli e di dimensioni < 3cm.

Verosimilmente, la grande maggioranza di questi tumori sarebbe stata diagnosticata come neoplasia grado G1 in accordo con la classificazione WHO 1973. In uno studio di Holmang [1], 368 neoplasie stadio pTa di diverso grado sec. WHO 1973 sottoposte a TUR tra 1987 e il 1988 sono state riviste alla luce della classificazione WHO/ISUP 1998 e riassegnate a PUNLMP in 95 casi, al basso grado in 160 casi e all'alto grado in 108. Ad un follow-up medio di 5 anni, il 35% delle PUNLMP ha sperimentato una recidiva contro il 71% dei bassi gradi ed il 73% degli alti gradi (differenza altamente significativa dal punto di vista statistico tra PUNLMP e alto grado per il rischio di recidiva; $p < 0.0001$). Per quanto attiene alla progressione, nessuna progressione di malattia per le PUNLMP, 4% nei bassi gradi e 23% negli alti gradi (differenza altamente significativa dal punto di vista statistico tra PUNLMP e basso grado nel confronto con l'alto grado per il rischio di progressione ($p < 0.0001$)) (L). Sotto il profilo clinico, il rischio non trascurabile di recidiva a fronte di un tasso molto limitato di progressione globale consentirebbe di considerare le PUNLMP insieme alle neoplasie a basso grado.

Seconda resezione endoscopica

Non esistono evidenze cliniche che la re-TUR possa modificare in misura rilevante il decorso naturale della malattia nelle neoplasie a basso rischio. Alla luce del rapporto costo-beneficio la re-TUR non sembra raccomandabile in questa categoria di rischio. [2-9]

Chemioprolifassi endocavitaria

- Singola, instillazione perioperatoria di chemioterapico

Poiché la prevenzione delle recidive rappresenta l'obiettivo clinico primario nelle neoplasie vescicali a basso grado, è stato proposto il ricorso ad una singola instillazione perioperatoria di chemioterapico come trattamento adiuvante.

Il trattamento adiuvante si prefigge:

- il completamento della eradicazione della neoplasia effettuata mediante resezione endoscopica
- l'eliminazione/riduzione delle recidive e/o un allungamento dell'intervallo libero da malattia dopo resezione endoscopica
- la prevenzione della progressione per stadio e grado della malattia

E' universalmente condiviso che, per quanto attiene alla categoria dei pazienti a basso grado, la profilassi farmacologica endocavitaria debba essere condotta ricorrendo a farmaci chemioterapici ad azione citostatico/citotossica ad azione diretta locale (epirubicina, mitomicina, gemcitabina) piuttosto che all'uso di soluzioni di Bacillo di Calmette-Guerin (BCG).

Esistono evidenze cliniche [10,11,12,13] (L) che le neoplasie in questa categoria di rischio possano beneficiare di una singola instillazione di chemioterapico effettuata immediatamente dopo la resezione endoscopica o al più entro le prime 6-24 ore dalla resezione endoscopica.

In accordo con uno studio di meta-analisi dell'EORTC[14], su 7 studi randomizzati per un totale di 1.476 pazienti seguiti per un follow-up mediano di 3.4 anni, una singola e precoce somministrazione di chemioterapico dopo resezione endoscopica sarebbe in grado di ridurre globalmente del 12% la percentuale dei pazienti che svilupperanno una recidiva (dal 48.4% dopo sola TUR al 36.7% dopo TUR e instillazione precoce) (H). Il dato è stato confermato da due successivi studi prospettici randomizzati di confronto tra TUR e instillazione immediata di chemioterapico verso placebo [15] o nessun trattamento[16]. Nel primo studio, la sopravvivenza libera da malattia a 9 mesi è stata del 95% dopo instillazione precoce contro 71% del gruppo in placebo (L). Nel secondo studio si conferma l'efficacia della singola instillazione solo per i pazienti basso grado e basso rischio ma non per i pazienti a rischio intermedio (H). Il dato meta-analitico trasferito nella pratica clinica indica che su 100 pazienti sottoposti a TUR trattati con singola instillazione precoce, 12 potrebbero evitare una successiva resezione endoscopica per recidiva nei successivi 24 mesi. Al vantaggio evidente per il paziente sembra corrispondere un risparmio in termini di economia sanitaria. Il timing della instillazione sembra rappresentare un elemento cruciale per la sua efficacia e se ne raccomanda l'esecuzione entro 24 ore dalla TUR. Il differimento oltre questo limite si associa infatti ad un raddoppiamento del rischio relativo di recidiva mentre il maggiore beneficio è atteso quando l'instillazione è effettuata entro le prime 6 ore dalla TUR [17] (L). Per quanto attiene al tipo di chemioterapico da utilizzare, al momento non si è potuta documentare la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro. Sia Mitomicina C (dose concentrazione di 20-40 mg/50 ml) che Epirubicina (dose concentrazione di 50-80 mg/50 ml) hanno riportato un beneficio netto rispetto alla sola TUR [13, 17] (M). Sono attualmente in corso esperienze cliniche mono e multicentriche con Gemcitabina (dose concentrazione di 1000-2000 mg/100 ml). Effetti collaterali severi sono stati descritti solo nei casi di perforazione della parete vescicale o di ematuria dopo resezione endoscopica [14, 15] e se ne sconsiglia la somministrazione in questi casi

unitamente a quelli di allergia nota al chemioterapico.

Con specifico riferimento all'analisi costo-beneficio, si riscontrano in letteratura discordanze sia di ordine speculativo che di reale impatto clinico nei confronti della raccomandazione alla singola instillazione precoce peri-operatoria nei pazienti a basso rischio. Le principali ragioni del dissenso possono essere così sintetizzate:

- - poiché il beneficio netto globale è solo del 12%, sette pazienti su otto verrebbero trattati senza alcun beneficio clinico atteso
- - il vantaggio della singola instillazione precoce si manifesta sostanzialmente durante i primi 24 mesi dalla TUR [13,14] (L).
- - il vantaggio profilattico della singola instillazione precoce è stato documentato sia per le neoplasie singole che per quelle multifocali ma l'impatto clinico sarebbe sensibile solo nelle forme singole [13,14,17](M)
- - gli effetti collaterali della instillazione precoce, per quanto limitati, non sono trascurabili [18](L)
- - le recidive di neoplasie a basso grado sono nella grande maggioranza dei casi ancora a basso grado e possono essere trattate anche in regime ambulatoriale con minimo trauma per il paziente [19](L)
- - il trattamento sistematico di tutti i pazienti a basso rischio avrebbe un consistente impatto negativo dal punto di vista economico oltre a costituire un impegno importante in termini di tempo/lavoro

RACCOMANDAZIONI

Non si suggerisce l'uso della instillazione perioperatoria

Dalla valutazione critica globale del rapporto costo/beneficio (riduzione rischio recidiva del 12% solo nei pazienti con neoplasia a basso grado e basso rischio di recidiva), è emersa come opinione prevalente della Consensus Conference (90%) che l'instillazione perioperatoria non sia consigliabile.

Bibliografia

1. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *Urol.* 2001;165(4):1124-28
2. Oosterlink W, Lobel B, Jaske G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C. Guidelines on Bladder Cancer. *Eur Urol* 2002; 41:105-112
3. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubner G. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology.* 2002; 59(2):220-23
4. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol.* 2004 Mar;45(3):257-66

5. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003; 170(2 Pt 1):433-37
6. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2006; 97(6):1199-201
7. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 2007; 177(1):75-79
8. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2006 Jun; 97(6):1194-98
9. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175(5):1641-44
10. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol.* 1999;161(4):1120-23
11. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001; 21(1B):765-69
12. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(7):676-80
13. Böhle A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *Int Braz J Urol.* 2004;30(4):353-54
14. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2186-90
15. Barghi MR, Rahmani MR, Hosseini Moghaddam SM, Jahanbin M. Immediate intravesical instillation of mitomycin C after transurethral resection of bladder tumor in patients with low-risk superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Urol J.* 2006;3(4):220-24
16. Gudjónssona S. , Adell L , Fekadu Merdasac, R Olsson, B Larssone, T Davidssona, J Richthoff, G Hagberg, M Grabeg, P Ola Bendahl, W Månssona, F Liedberg. Should All Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Receive Early Intravesical Chemotherapy after Transurethral Resection? The Results of a Prospective Randomized. Multicentre Study. *Eur Urol In Press*
17. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol.* 1999;161(4):1120-23
18. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol.* 2004;46(3):336-68
19. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1201-05

5.5.2. Alto Rischio di Recidiva

Alla luce della nuova classificazione anatomico-patologica WHO/ISUP 1998 e delle Tabelle di Rischio EORTC, rientrerebbero in questa categoria i carcinomi uroteliali papillari a basso grado, senza o con infiltrazione della lamina propria (Ta-T1), primitivi, multifocali e con diametro > 3 cm e i carcinomi uroteliali papillari a basso grado, recidivi.

E' documentato che le recidive di una neoplasia primitiva a basso grado rimangono nella grande maggioranza dei casi ancora a basso grado. I carcinomi uroteliali papillari a basso grado si caratterizzano per un rischio di recidiva più elevato e precoce rispetto alle PUNLMP ($p=0.001$). In questo senso la distinzione introdotta dalla WHO/ISUP 1998 che distingue tra PUNLMP e basso grado, mostra di avere un affidabile riscontro clinico in termini prognostici [1] (L)

La positività per malattia residua alla prima cistoscopia a 3 mesi dalla resezione endoscopica e la multifocalità rappresentano affidabili fattori predittivi per le successive recidive ($p=0.001$). Nello studio di Herr [2], ad un follow-up mediano di circa 8 anni, il numero medio di recidive registrato è di 6.6, marcatamente più elevato nei primi 5 anni (mediamente 4.7) rispetto al periodo successivo (mediamente 1). Il tasso globale di progressione a lungo termine rimane <8%. Di esse, il 3% è rappresentato da progressioni per grado ed il 5% da progressioni per stadio. La mortalità cancro-specifica anche nel follow-up a lungo termine resterebbe trascurabile (<0.5%). In accordo con lo studio di Guney [3], la multifocalità al tempo delle recidive e il fumo di sigaretta potrebbero rappresentare fattori prognostici correlati con la progressione (L/M)

Contrariamente a quanto ritenuto in precedenza [4, 5], esistono evidenze più recenti [6,7](B/M) circa una stretta correlazione tra l'aspetto morfologico delle neoplasie vescicali recidive non muscolo invasive desunte dall'esame cistoscopico e la relativa tipizzazione anatomico-patologica per stadio e grado. In accordo con queste studi, la corrispondenza tra grado e stadio delle neoplasie recidive con citologia negativa, ipotizzate in base alla cistoscopia flessibile effettuata da urologi esperti, e grado e stadio istologico definito da blinded anatomico-patologi sarebbe molto alta, in particolare per il basso grado (98% per i bassi gradi e 92% per gli alti gradi). Da qui sembra giustificato ritenere che le biopsie o le resezioni endoscopiche con intento diagnostico-stadiativo nelle recidive di neoplasie primitive a basso grado con citologia negativa, non siano strettamente necessarie in tutti i casi, almeno in prima istanza. La resezione endoscopica rimane raccomandata nei casi in cui le recidive si presentano con aspetto solido, margini sfumati, necrosi parziale e in presenza di una citologia positiva. L'atteggiamento terapeutico nei confronti della recidiva di una neoplasia a basso grado potrebbe affidabilmente essere stabilito in base al risultato dell'esame cistoscopico [6, 7]

5.5.2.1. Terapia delle recidive

Resezione endoscopica

La terapia di elezione delle neoplasie recidive a basso grado rimane la resezione endoscopica condotta secondo le raccomandazioni già citate (VEDI 5.2.2.).

Sorveglianza attiva

Un atteggiamento attendista sembra appropriato nei pazienti con recidiva a basso

grado soprattutto se anziani e ad alta morbidità, purché la sorveglianza sia effettuata rigorosamente mediante cistoscopia e citologia urinaria periodiche. Il limitato rischio prognostico della sorveglianza attiva nel trattamento delle neoplasie recidive a basso grado è stato anticipato da Soloway [10] che sorvegliando 32 pazienti in un follow-up medio di 71 mesi ha documentato una crescita media delle neoplasie di 1.77 mm/mese e una progressione globale del 6.7% al momento della resezione endoscopica. Più recentemente Gofrit [11], sorvegliando attivamente 28 pazienti con neoplasia recidiva supposta a basso grado per un follow-up medio di 13.5 mesi, ha documentato come la velocità di accrescimento della neoformazione sia correlata con le dimensioni iniziali del tumore (circa 4 mmc/mese per neoformazioni < 5 mm in partenza e 870 mmc/mese se >5 mm). Su 38 periodi di sorveglianza, 30 si sono conclusi con una TUR per comparsa di nuove lesioni (19) o per crescita dimensionale inattesa (9). Al momento della resezione endoscopica non si sono documentate progressioni per stadio pur in presenza di 7 casi di progressione per grado (L). Una conferma di affidabilità e sicurezza di questo approccio viene anche da un recente studio retrospettivo di Pruthi [12] che in 22 pazienti con neoplasia recidiva a basso grado mantenuti in sorveglianza per un periodo medio di 25 mesi, non ha documentato alcuna crescita della neoplasia in 8 pazienti, una minima crescita in 9 e una crescita moderata in 5 con una sola progressione per stadio alla resezione endoscopica. I pazienti forti fumatori sarebbero ad aumentato rischio di progressione in corso di sorveglianza attiva. In accordo con le esperienze attualmente disponibili, la resezione endoscopica delle neoplasie in sorveglianza sarebbe consigliabile nel momento in cui esse si rendano sintomatiche (ematuria), nel momento in cui compaiano neoformazioni aggiuntive a quelle presenti all'inizio della sorveglianza, nel caso in cui la crescita diventi inaspettatamente più rapida di quanto prevedibile e certamente nel caso in cui compaia una citologia positiva.

Il vantaggio principale della sorveglianza attiva starebbe nella possibilità di risparmiare un numero significativo di resezioni endoscopiche soprattutto in pazienti anziani con severe comorbidità. Lo svantaggio principale starebbe nella necessità di intensificare la scheda di sorveglianza introducendo la citologia urinaria periodica e riducendo l'intervallo tra un controllo cistoscopico e l'altro. Va detto tuttavia che i pochi studi relativi alla sorveglianza attiva sono tutti retrospettivi e riguardano limitate serie di pazienti (L). Questo atteggiamento rimane pertanto da confermare sia sul piano oncologico che su quello del rapporto costo-beneficio mediante studi prospettici randomizzati a lungo termine

Elettrofolgorazione e laserterapia

Esistono evidenze circa fattibilità e buona tollerabilità della eradicazione di neoplasie recidive presunte a basso grado mediante elettrocoagulazione in regime ambulatoriale o di day hospital mediante laserterapia ambulatoriale in analgesia [13,14,16]. Nello studio di Soler-Martinez [15], 32 pazienti con piccole neoplasie, presumibilmente a basso grado, recidive entro 12 mesi dalla TUR, sono state trattate mediante laser ad Holmium (10 W) e strumento flessibile in regime di day hospital. La tollerabilità del trattamento valutata mediante la visual analogic scale è risultata buona (VAS:3) e nel follow-up medio di 14 mesi (eseguito mediante cistoscopie e citologia urinaria trimestrali) si è documentato un tasso di recidive del 25% (di cui il 10% nella sede del trattamento) in assenza di progressioni. I risultati del lavoro tuttavia indicano solo la fattibilità e la buona tollerabilità della laserterapia ma non possono essere considerati utili in termini di controllo oncologico

della malattia [livello di evidenza: B] Nello studio prospettico non randomizzato di Donat [14], 267 pazienti affetti da neoformazione papillare recidiva presuntivamente a basso grado, < 5 mm e con citologia urinaria negativa sono stati sottoposti in parte a consueta resezione endoscopica e in parte ad elettrocauterizzazione ambulatoriale con strumento flessibile in anestesia locale. Nel follow-up non è stata documentata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza libera da malattia e da progressione nel confronto tra i 2 gruppi (L). Al momento non esistono studi prospettici randomizzati di confronto tra TUR e metodiche alternative. Le numerose esperienze cliniche disponibili tuttavia sembrano giustificare, per le neoplasie presumibilmente a basso grado, di piccole dimensioni e recidive, un trattamento ambulatoriale in anestesia locale o loco-regionale con metodiche alternative alla TUR.

Termo-chemioterapia endovesicale ablativa

L'associazione di ipertemia endocavitaria (Temperatura parietale media: 42°C) e chemioterapici (Mitomicina C, Epirubicina) ha mostrato, in numerosi studi prospettici mono e multicentrici, un elevato effetto ablativo nel trattamento delle neoplasie non muscolo invasive indipendentemente dal grado e dallo stadio. Gli studi condotti negli ultimi 5 anni hanno confermato le esperienze precedenti documentando un tasso di risposte tumorali complete, documentate istologicamente, tra il 70 e l'80% ivi comprese le neoplasie a basso grado [21, 22, 23] (L). Per quanto l'indicazione elettiva al trattamento di termo-chemioterapia locale sia rappresentata dalla profilassi delle recidive dopo TUR nelle neoplasie ad alto grado, dove la termo-chemioterapia si è dimostrata superiore alla chemioterapia sola [24] (H), esistono evidenze che questo approccio possa giocare un ruolo importante sia nel trattamento neo-adiuvante che adiuvante anche nelle neoplasie a basso grado plurirecidue non emendabili in tempo unico mediante TUR o in pazienti ad alta comorbidità [25] (L).

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di utilizzare TUR, elettrocoagulazione, fotocoagulazione laser e sorveglianza attiva per la terapia delle recidive caso per caso.

In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, è opinione prevalente (80%) della Consensus Conference che la TUR non debba essere l'approccio esclusivo alle recidive ma anche l'elettrocoagulazione e la fotocoagulazione laser ambulatoriale e la sorveglianza possono essere utilizzate.

5.5.2.2. Terapia endocavitaria adiuvante dopo resezione endoscopica

Esistono evidenze cliniche [26 - 30] (H/M) che per i pazienti con neoplasia vescicale a basso grado ma rischio elevato di recidiva, la singola instillazione precoce peri-operatoria rappresenti un presidio terapeutico insufficiente nella prevenzione delle recidive e delle progressioni globali. Di conseguenza, si ritiene raccomandabile una chemioterapia

adjuvante addizionale alla instillazione precoce [31].

Esistono tuttavia, numerose controversie relativamente al tipo di terapia endocavitaria ed alla scheda di somministrazione. Poiché, in questa categoria di pazienti, il rischio di recidiva è elevato (mediamente >50%) mentre il tasso di progressione a malattia muscolo-invasiva [32] rimane limitato (< 8%), la scelta fra il ricorso a farmaci chemioterapici o al Bacillo di Calmette-Guerin (BCG) va fatta tenendo nella opportuna considerazione il rapporto tra beneficio clinico atteso ed effetti collaterali connessi al trattamento.

Mentre l'effetto favorevole della chemioterapia adjuvante nella riduzione delle recidive dopo TURBT è confermato da almeno 2 studi di meta-analisi sia nelle neoplasie primarie sia in quelle recidive [33, 34] (M) uno studio di meta-analisi dell'EORTC e del Medical Research Council ha dimostrato che la chemioterapia adjuvante non è in grado di influenzare la progressione della malattia [35] (L). Esiste unanime accordo tuttavia, sulla maggiore tossicità locale e sistemica del trattamento con BCG rispetto a quello con farmaci chemioterapici.

Alla luce di questi dati, il ricorso alla chemioterapia addizionale sembra costituire un adeguato compromesso clinico. Più controverso rimane lo schema di somministrazione della chemioterapia adjuvante (quando iniziarla dopo la TURBT, quante instillazioni complessive, con quale cadenza e per quanto tempo proseguirla). Alcune evidenze cliniche [36, 37] (M) consigliano un mantenimento a lungo termine (comunque non oltre i 6-12 mesi ma la scheda di somministrazione, così come il farmaco ideale per la chemioterapia addizionale, rimangono ancora del tutto da definire [38-39]. Al momento, non esistono prove consistenti che un farmaco tra quelli comunemente disponibili (Mitomicina C, Epirubicina, Gemcitabina) sia realmente più efficace di un altro. Nello studio prospettico randomizzato di Au [40], l'adattamento del pH urinario alle caratteristiche di stabilità e farmacodinamiche del farmaco scelto così come la riduzione della diuresi hanno mostrato di aumentare in misura significativa l'efficacia della chemioprolifassi nel confronto con la somministrazione standard. Si ritiene perciò raccomandabile utilizzare una soluzione chemioterapia tamponata al pH ottimale (assunzione di bicarbonato per os nel caso in cui si somministri MMC), suggerire al paziente la riduzione dell'introito di liquidi e di caffeina la notte e la mattina precedente le instillazioni e assicurarsi di eliminare completamente il residuo urinario prima della instillazione. Nello stesso studio tuttavia i 2 gruppi di pazienti sono stati trattati con una differente dose/concentrazione della MMC (40 mg vs 20 mg) e non è stato previsto alcun ciclo di mantenimento (M). Sebbene alcuni studi abbiano documentato una superiorità del BCG rispetto alla chemioterapia nel trattamento adjuvante delle neoplasie ad alto rischio [41, 42] (H/M), ad oggi non esistono studi prospettici o di meta-analisi che provino la superiorità del BCG rispetto alla chemioterapia nelle neoplasie a basso e intermedio rischio. In questa categoria di pazienti sembra che lo schema di somministrazione (long-term piuttosto che short-term) possa avere più importanza rispetto al farmaco utilizzato [43, 44] (L). Uno studio appena concluso dell'EORTC 30911[45] di confronto prospettico randomizzato tra Epirubicina, BCG e BCG + Isoniazide nella profilassi di pazienti ad intermedio/alto rischio, ha documentato nel follow-up a lungo termine (follow-up medio di 9 anni) una maggiore efficacia del BCG rispetto alla chemioterapia nei pazienti ad alta recidività purché lo schema di somministrazione preveda un mantenimento fino a 36 mesi (M). Di interesse, lo studio conferma che i già noti fattori clinici prognostici di recidiva e di progressione rimangono immutati nonostante il trattamento chemio o immunoterapico di 3 anni e la maggiore tossicità del BCG rispetto alla chemioterapia.

Nell'intento di ridurre la tossicità del BCG, numerosi autori hanno proposto in passato di utilizzarlo a dosaggio ridotto (un terzo o ad un quarto della dose standard). Nel confronto tra dose piena e un terzo di dose, lo Spanish Oncology Group (CUETO) non ha dimostrato globalmente differenze statisticamente significative in termini di efficacia globale anche se la dose piena ha mostrato un vantaggio superiore nel trattamento delle forme multifocali [46] (M) Va comunque considerato che se il BCG a dosaggio ridotto si associa ad una riduzione della tossicità globale, l'incidenza degli effetti collaterali sistemici del farmaco non sarebbero molto diversi da quelli registrati con la dose piena.

Nello studio di Ojea [47] (M), un terzo di dose (27 mg), rispetto alla dose standard, sembra costituire la dose minima di BCG risultata più efficace rispetto alla MMC (30 mg).

Sono al momento scarsissimi gli studi inerenti il possibile ruolo della terapia non topica nelle neoplasie non muscolo invasive. In un recente studio prospettico randomizzato di Messing [47], 454 pazienti, prevalentemente con malattia a basso rischio, dopo resezione endoscopica sono stati randomizzati a ricevere difluorometilornitina (inibitore dell'enzima ODC associato con la promozione e la crescita tumorale uroteliale in vitro) o placebo. A fronte di una ridottissima tossicità, non si è potuto documentare alcuna differenza statisticamente significativa in termini di prevenzione delle recidive nei due gruppi di pazienti escludendo la possibilità di ricorrere a questo tipo di terapia per via orale (M).

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce l'utilizzo della chemioprolifassi con ciclo di induzione con farmaco antiblastico

Si suggerisce l'utilizzo della chemioprolifassi con ciclo di mantenimento con farmaco antiblastico per 1 anno

Esistono evidenze cliniche di livello alto/moderato che la singola instillazione precoce non sia efficace, come unico trattamento adiuvante, nelle neoplasie a basso grado e alto rischio di recidive.

Esistono evidenze cliniche controverse circa la superiorità del BCG rispetto alla chemioterapia nella prevenzione delle recidive in questa categoria di pazienti ma esistono evidenze di livello elevato che il BCG sia gravato da una maggiore tossicità globale. La Consensus Conference si è espressa a favore dell'antiblastico (88%)

Esistono evidenze cliniche di livello moderato che un regime di chemioterapia adiuvante long-term (12 mesi) sia più efficace nella prevenzione delle recidive rispetto ad un regime short-term (≤ 6 mesi) in questa categoria di pazienti.

Bibliografia

1. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol. 2007;51(4):889-97
2. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. J Urol. 2007;178(4 Pt 1):1201-05

3. Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. Ta T1 low and intermediate transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rates and the timing of check cystoscopies within the first year. *Urol Int.* 2008;80(2):124-28.
4. Correlation of cystoscopic impression with histologic diagnosis of biopsy specimens of the bladder. Cina SJ, Epstein JI, Endrizzi JM, Harmon WJ, Seay TM, Schoenberg MP. *Hum Pathol.* 2001;32(6):630-37
5. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Cheville JC, Leibovich BC, Ramnani DM, Scherer BG, Nehra A, Zincke H, Bostwick DG. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(2):275-79
6. Herr HW. Does cystoscopy correlate with the histology of recurrent papillary tumours of the bladder? *BJU Int.* 2001;88(7):683-85
7. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. *J Urol.* 2002;168(3):978-80.
8. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma why ? *Eur Urol* 2004; 45(5):539-46
9. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175(5):1641-44
10. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS. Expectant management of small, recurrent, noninvasive papillary bladder tumors. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):438-41
11. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol.* 2006;49(2):303-06
12. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V, Wallen EM. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. *J Urol.* 2008;179(1):87-90
13. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1201-05
14. Donat SM, North A, Dalbagni G, Herr HW. Efficacy of office fulguration for recurrent low grade papillary bladder tumors less than 0.5 cm. *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):636-39
15. Soler-Martínez J, Vozmediano-Chicharro R, Morales-Jiménez P, Hernández-Alcaraz D, Vivas-Vargas E, Santos García-Vaquero I, Baena-González V. Holmium laser treatment for low grade, low stage, noninvasive bladder cancer with local anesthesia and early instillation of mitomycin C. *J Urol.* 2007;178(6):2337-3
16. Muraishi O, Mitsui S, Suzuki K, Koshimizu T, Tokue A. A technique for resection of small bladder tumors using a flexible cystoscope on an outpatient basis: bladder tumor resection with newly designed hot cup forceps. *Urol.* 2001;166(5):1817-19
17. Gontero P, Casetta G, Maso G, Sogni F, Pretti G, Zitella A, Frea B, Tizzani A. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol.* 2004;46(3):339-43
18. Serretta V, Galuffo A, Pavone C, Allegro R, Pavone-Macaluso M. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: Phase I-II study on marker lesions. *Urology.* 2005;65(1):65-69

19. van der Heijden AG, Moonen PM, Cornel EB, Vergunst H, de Reijke TM, van Boven E, Barten EJ, Puri R, van Kalken CK, Witjes JA Phase II marker lesion study with intravesical instillation of apaziquone for superficial bladder cancer: toxicity and marker response. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1349-53
20. Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Capponi G, Fontana V. Short-schedule intravesical gemcitabine with ablative intent in recurrent Ta-T1, G1-G2, low- or intermediate-risk, transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2007;51(4):956-61
21. Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, Naspro R, Freschi M, Paroni R, Pavone-Macaluso M, Rigatti P. Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;47(2):127-39
22. Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, Witjes JA, van der Heijden AG, Naspro R, Colombo R. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology.* 2004 Mar;63(3):466-71
23. Moskovitz B, Meyer G, Kravtsov A, Gross M, Kastin A, Biton K, Nativ O. Thermochemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients. *Ann Oncol.* 2005;16(4):585-89
24. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, Caldarella E, Pavone-Macaluso M. J Clin Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *Oncol.* 2003;21(23):4270-76
25. van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, Colombo R, Naspro R, Pavone M, Baniel J, Hasner F, Witjes JA. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2004;46(1):65-71
26. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2186-90
27. Sylvester RJ. The use of intravesical chemotherapy and possibilities for improving its efficacy. *Eur Urol.* 2006; 50(2):233-37
28. Josephson D, Pasin E, Stein JP. Superficial bladder cancer: part 2. Management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(4):567-81
29. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol.* 2004; 46(3):336-68
30. Cheng CW, Chan PS, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Lai MM. 17-year follow-up of a randomized prospective controlled trial of adjuvant intravesical doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *Int Braz J Urol.* 2005; 31(3):204-11.
31. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. *Eur Urol.* 2008;54(2):303-14

32. Sakai I, Miyake H, Harada K, Hara I, Inoue TA, Fujisawa M. Analysis of factors predicting intravesical recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder without concomitant carcinoma in situ. *Int J Urol*. 2006;13(11):1389-92
33. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*. 2001; 21(1B):765-69
34. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(7):676-80
35. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MK, Bijmens L. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol*. 1996;156(6):1934-40
36. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*. 2008; 53(4):709-19
37. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, Osada Y, Tsuneyoshi M, Naito S. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2004;171(1):153-57
38. Nomata K, Noguchi M, Kanetake H, Tsuda N, Hayashi M, Yamashita S, Sakuragi T, Kusaba Y, Shindo K; Nagasaki Clinical Research Group for Bladder Cancer. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of a randomized trial with epirubicin comparing short-term versus long-term maintenance treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50(4):266-70
39. Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, Kums JJ, van Vierssen Trip OB, de Bruin MJ, Vergunst H, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2008;53(5):984-91
40. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, Pollifrone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ; International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(8):597-604
41. Cheng CW, Chan SF, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Cheung HY, Chan SY, Wong WS, Lai FM, To KF, Li ML. Twelve-year follow up of a randomized prospective trial comparing bacillus Calmette-Guerin and epirubicin as adjuvant therapy in superficial bladder cancer. *Int J Urol*. 2005; 12(5):449-55.
42. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2004; 93(4):485-90

43. Isbarn H, Budäus L, Pichlmeier U, Conrad S, Huland H, Friedrich MG. Comparison of the effectiveness between long-term instillation of mitomycin C and short-term prophylaxis with MMC or bacille Calmette-Guérin. Study of patients with non-muscle-invasive urothelial cancer of the urinary bladder] Urologe A. 2008; 47(5):608-15.
44. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma.Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H.Eur Urol. 2007 Oct;52(4):1123-29
45. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial.van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R; Members of the EORTC Genito-Urinary Group.J Urol. 2001 Aug;166(2):476-81.
46. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, Molina JR, Collado AG, Flores N, Isorna S, Pertusa C, Rabadán M, Astobieta A, Camacho JE, Arribas S, Madero R; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol. 2005;174(4 Pt 1):1242-47
47. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, Chantada V, Camacho JE, Piñeiro LM, Rodríguez RH, Isorna S, Blas M, Martínez-Piñeiro JA, Madero R; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. Eur Urol. 2007; 52(5):1398-406
48. Messing E, Kim KM, Sharkey F, Schultz M, Parnes H, Kim D, Saltzstein D, Wilding G. Randomized prospective phase III trial of difluoromethylornithine vs placebo in preventing recurrence of completely resected low risk superficial bladder cancer. J Urol. 2006;176(2):500-4.

5.5.3. Follow-up

L'obiettivo primario del follow-up dopo eradicazione delle neoplasie vescicali non muscolo invasive, è quello di anticipare la diagnosi di recidiva e/o progressione della malattia. L'obiettivo secondario è quello di consentire il trattamento più idoneo delle recidive. In considerazione del rischio di progressione molto limitato [1 - 5] (L/M), per le PUNLMP e le neoplasie uroteliali a basso grado è prospettabile uno schema e un timing di follow-up distinto da quello delle neoplasie uroteliali ad alto grado, notoriamente gravate da un rischio consistente di progressione.

Inoltre, poiché le recidive di neoplasie a basso grado sono esse stesse a basso grado nella quasi totalità dei casi e non rappresentano in quanto tali un pericolo immediato per la vita del paziente, una precoce identificazione delle stesse non sembra modificare la prognosi globale a lungo termine o influenzare l'esito di una terapia anche dilazionata.

Cistoscopia

Data la sua documentata elevata affidabilità, rappresenta ancora un esame insostituibile per il follow-up dei pazienti affetti da neoplasia vescicale non muscolo invasiva anche a basso grado. Il ricorso ad un fibroscopio o ad un video-endoscopio flessibile è attualmente consigliabile in quanto in grado di associare un elevato confort per il paziente ad una affidabilità non dissimile da quella della cistoscopia con strumento rigido [6 - 10](L/M)

Cistoscopia a 3 mesi dopo ogni trattamento ablativo

Per quanto riguarda il timing del controllo cistoscopico, esiste unanime accordo circa l'utilità di una cistoscopia a 3 mesi dalla resezione endoscopica in tutti i casi, indipendentemente dallo stadio e dal grado iniziale della neoplasia [11, 12]. La positività della cistoscopia a 3 mesi per neoplasia residua o recidiva costituisce infatti un ben documentato fattore prognostico negativo anche per le neoplasie a basso grado. In accordo con Mariappan [13], in una serie di 115 pazienti pTa, G1 seguiti per un follow-up medio di 19 anni, solo il 17% delle neoplasie a basso grado, singole e negative al primo controllo cistoscopico hanno sperimentato una recidiva di malattia a differenza dei casi positivi alla cistoscopia a 3 mesi per i quali il rischio di recidiva è risultato significativamente più elevato (55%). Pur confermando un tasso globale di progressione per stadio o grado limitato (12.2%) anche nel lungo follow-up, un dato clinico di interesse è la documentazione che il 50 % circa delle progressioni può essere diagnosticata già alla cistoscopia a 3 mesi o comunque entro il primo anno dalla TUR [14] (L), in uno studio retrospettivo su 427 pazienti, conferma i dati precedenti evidenziando una differenza statisticamente significativa in termini di recidiva e progressione tra pazienti a basso grado con cistoscopia a 3 mesi negativa e pazienti con cistoscopia a 3 mesi positiva anche nel follow-up a breve termine (medio di 12 mesi) (L).

Queste evidenze cliniche confermano l'esistenza, nell'ambito delle neoplasie a basso grado, di diverse categorie di rischio e consigliano un programma di follow-up che tenga conto dell'esistenza di due distinte popolazioni:

1. pazienti a basso grado e rischio di recidiva PUNLMP, carcinomi uroteliali papillari a basso grado, lesione singola, < 3 cm con cistoscopia a 3 mesi negativa
 2. pazienti rischio basso grado e alto rischio di recidiva: carcinomi uroteliali papillari a basso grado, lesioni multiple (>3), diametro > 3 cm con cistoscopia a 3 mesi positiva
- Per le neoplasie a basso grado e basso rischio di recidiva, si ritiene giustificata, dopo la prima cistoscopia a 3 mesi, una cistoscopia annuale per i successivi 5 anni
 - Per le neoplasie a basso grado e rischio intermedio alto di recidiva, si ritiene giustificata, dopo la prima cistoscopia negativa, una cistoscopia ogni 6 mesi [15, 16] per i successivi 5 anni e annuale in seguito.

Nel caso in cui si decidesse per un approccio watchfull waiting delle recidive è consigliabile eseguire la cistoscopia di vigilanza ogni 3 mesi [17] .

Esame citologico

L'esame citologico del sedimento urinario rientra comunemente nel follow-up delle neoplasie non muscolo invasive.

Pur godendo di indubbi vantaggi:

- assenza di invasività
- facile ripetibilità
- relativamente basso costo
- elevata specificità (65-90%)

la citologia urinaria soffre di numerose limitazioni:

- elevata variabilità operatore-dipendente
- ridotta affidabilità in corso di trattamenti intravesicali
- limitata sensibilità globale (20-80%)

E' un dato accertato che la sensibilità della citologia urinaria sia sensibilmente maggiore nella sorveglianza delle neoplasie ad alto grado rispetto a quelle a basso grado. In un recente lavoro retrospettivo di Talwar [18] la sensibilità della citologia urinaria nella sorveglianza delle neoplasie a basso grado è risultata inferiore al 10%. Da un lato quindi, mentre l'elevata sensibilità e specificità rendono la citologia urinaria raccomandabile, in associazione alla cistoscopia nel follow-up delle neoplasie ad alto grado, la limitata sensibilità rende la citologia urinaria inaffidabile nel follow-up delle neoplasie a basso grado [19-20] (M)

Nel caso in cui si decidesse per un approccio watchfull waiting o nei trattamenti senza istologico alle neoplasie recidive, la citologia urinaria dovrebbe costituire parte integrante del programma di follow-up con cadenza trimestrale, insieme alla cistoscopia. In questi casi, infatti, il riscontro di una positività citologica consiglia la sospensione dell'osservazione e l'eradicazione della neoplasia [21,22].

Diagnostica per imaging

La possibilità di ricorrere alla ecografia sovrapubica, transvaginale o transuretrale o trans rettale per il follow-up delle neoplasie non muscolo invasive ha rappresentato da

tempo una attraente opzione alternativa alla cistoscopia. Pur in presenza di evidenze[23, 24] relative alla buona sensibilità dell'indagine ecografica nella diagnostica e nello staging delle neoplasie vescicali, non esistono al momento raccomandazioni relative al suo impiego come esame di routine in alternativa alla cistoscopia in corso di follow-up. Se è vero infatti che le più moderne sonde ecografiche consentono di identificare, nelle migliori condizioni cliniche, neoformazioni fino a 5-7 mm di diametro, le limitazioni dell'esame sono molteplici: - invasività non trascurabile (per l'ecografia transvaginale e transuretrale) - possibilità di evidenziare solo neoplasie esofitiche - necessità di avere una vescica ben distesa (il che può costituire un limite soprattutto nei pazienti con vescica di ridotta capacità e pareti ispessite o rigide in esiti di plurime resezioni endoscopiche precedenti) - esistenza di zone d'ombra rappresentate principalmente dalla parete anteriore, dalla regione trigonale (in pazienti con salienza del lobo medio prostatico) e dall'uretra prostatica. Si devono inoltre considerare: - gli artefatti strumentali connessi con i meccanismi di trasmissione e impatto tessutale degli ultrasuoni che riducono la specificità – l'impossibilità di evidenziare minuscole lesioni di diametro < 5 mm che spesso accompagnano la lesione principale – la dipendenza della sensibilità dallo strumento utilizzato. Si ritiene quindi che l'impiego dell'ecografia in associazione alla citologia urinaria non sia in grado di offrire la stessa affidabilità della cistoscopia nel follow-up delle neoplasie non muscolo invasive, ivi comprese le neoplasie a basso grado.

Non esistono al momento evidenze cliniche circa l'utilità della urografia, della TC e della RM addominale nel follow-up delle neoplasie vescicali non muscolo infiltranti. In particolare, per le neoplasie a basso grado l'obiettivo di questi esami è rappresentato sostanzialmente dal monitoraggio dell'alta via escretrice nei confronti di una neoplasia transizionale metacrona. Il rischio di sviluppare una neoplasia uroteliale a livello delle alte vie escretrici in un paziente già affetto da una neoplasia vescicale non muscolo invasiva è riportata globalmente nell'ordine del 1-5% dei casi [25, 26]. Un aumento di questa percentuale di rischio è tuttavia documentato nei pazienti con neoplasia vescicale multifocale o con reflusso vescico-ureterale, indipendentemente dallo stadio e dal grado della neoplasia vescicale [27, 28]. Pur non esistendo al momento raccomandazioni circa l'uso periodico della urografia o in alternativa di TC o RM dell'addome nella sorveglianza delle neoplasie a basso grado se ne suggerisce quindi l'esecuzione periodica in casi selezionati con rischio aumentato [29, 30].

Nuovi markers urinari

Numerosi marcatori biologici sono stati definiti, testati e, in alcuni casi, introdotti nella pratica clinica con intento predittivo sia di recidiva che di progressione nel follow-up delle neoplasie vescicali non muscolo invasive. Uno degli obiettivi clinici correlati all'impiego dei nuovi marcatori biologici è rappresentato dalla possibilità di ridurre il ricorso periodico alla cistoscopia esplorativa.

Esiste unanime consenso sul fatto che un marcatore biologico ad elevato impatto clinico debba godere delle seguenti proprietà:

- elevata affidabilità (alte sensibilità e alta specificità)
- assenza di invasività e facile riproducibilità
- costo sostenibile

Per quanto attiene alle neoplasie a basso grado, numerosi marcatori biologici hanno dimostrato una netta superiorità rispetto alla citologia urinaria in termini di sensibilità ma minore specificità globale.

Nello studio di Talwar [18] relativa alla sorveglianza di neoplasie principalmente a basso grado, a fronte di una sensibilità molto limitata (9.5%) per la citologia urinaria, la sensibilità dell'NMP-22 test (Nuclear Matrix Protein-22) è risultata del 52.4% in assenza di differenze statisticamente significative in termini di specificità (98.6% e 80.5% per la citologia urinaria e l'NMP-22, rispettivamente) (B/M)

In un lavoro prospettico di Messing [20], l'ImmunoCyt test (cocktail di 3 anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali epiteliali di cellule esfoliate comprendenti 2 mucine citoplasmatiche e 1 antigene carcino-embrionario ad alto peso molecolare) ha fatto registrare una sensibilità del 79%, superiore alla citologia urinaria indipendentemente dalle dimensioni della recidiva. In particolare, per tumori di dimensioni < 1 cm di diametro la sensibilità dell'ImmunoCyt test è risultata del 71% mentre in quelli tra 1 e 3 cm è risultata dell'84% contro un 18% e 26% rispettivamente della citologia urinaria. Si conclude che questo test potrebbe essere utilizzato in alternativa alla cistoscopia o per allungare l'intervallo di tempo tra le cistoscopie. I risultati di questo studio, analogamente a quello di Toma [31], meritano sicuramente una verifica su più larga scala insieme ad una adeguata analisi del rapporto costo-beneficio [livello di evidenza: B]

Esistono evidenze cliniche recenti che anche i test per la citocheratina 20 (CK20) e per l'antigene 34betaE12 si associano ad un elevato potere predittivo di recidiva per le neoplasie a basso grado. Nel lavoro di Ramos [32], in una popolazione omogenea per categoria di rischio (45 PUNLMP e 75 carcinomi uroteliali papillari a basso grado) seguiti per un follow-up medio di 76.6 mesi, entrambi i marcatori hanno riportato una elevata sensibilità (rispettivamente 76.6% e 80.5% per la CK20 per 34betaE12,) ed una specificità globalmente elevata soprattutto per la CK20 (76.7%) per i pazienti che hanno sviluppato una recidiva (64.2%). Si conclude che la determinazione dei 2 marcatori biologici dovrebbe entrare a far parte del programma e del timing del follow-up (B).

L'identificazione immunoistochimica della mutazione del recettore per il fattore di crescita fibroblastico (FGFR3) sembra aprire nuove prospettive nella definizione della prognosi a lungo tempo delle neoplasie non muscolo invasive [33 - 37]. Le evidenze cliniche relative al ruolo dell'FGFR3 come fattore predittivo di recidiva ma ancor più di progressione per stadio delle neoplasie a basso grado, sono solide e numerose. Sia la mutazione della FGFR3 che l'espressione della CK20 e della Ki-67 hanno dimostrato di correlare molto bene con il grado sul piano clinico per quanto riguarda il rischio di progressione per stadio della malattia. L'associazione inoltre di più marcatori incrementa significativamente il potere predittivo globale. Nello studio di Barbisan [38], la definizione immunoistochimica di una forte espressione dell'FGFR3 in associazione ad una ridotta positività per la citocheratina 20 e ad una bassa attività proliferativa sembra in grado di definire in maniera molto affidabile quali PUNLMP e carcinomi uroteliali a basso grado non svilupperanno recidive [livello di evidenza: B]. Il dato potrebbe costituire un reale punto di partenza per la definizione di una scheda specificamente definita per questo gruppo di pazienti.

Sulla stessa strada, l'identificazione di differenti profili del DNA sembra associare affidabilmente a categorie di tumori a differente prognosi [39 - 42].

Il F.I.S.H. test (Fluorescence in Situ Hybridation; UroVysion) basato sull'uso di sonde fluorescenti marcate in grado di riconoscere le regioni pericentrometriche dei cromosomi 3 (sonda rossa), 7 (sonda verde), 17 (sonda azzurra) e il sito 9p del cromosoma 21 (sonda oro) si è dimostrato in grado di riconoscere la presenza di cellule neoplastiche caratterizzate da anormalità cromosomiali nel sedimento urinario. Numerosi trials clinici

hanno documentato una superiorità della F.I.S.H. nei confronti della citologia urinaria sia in termini di sensibilità che di specificità. Tuttavia, mentre esistono evidenze che questo test sia più affidabile della citologia per la diagnosi precoce delle recidive e come indicatore prognostico di progressione per le neoplasie ad alto grado [43,44] (B), non si riscontrano al momento evidenze relative ad una superiorità della F.I.S.H. nei confronti della citologia (sensibilità <30% per entrambe le metodiche) per quanto riguarda le neoplasie a basso grado [45,46].

In definitiva, proprio i marcatori biologici potrebbero sancire definitivamente l'esistenza di 2 diverse categorie prognostiche di pazienti affetti da neoplasia non muscolo invasiva. Le evidenze cliniche attuali dimostrano che la positività di questi marcatori, così come le analisi genetiche, correlano affidabilmente con il grado e con la nuova classificazione WHO 2004.

Al momento tuttavia mancano prove inconfutabili di questa asserzione in quanto ancora non sono usufruibili i risultati di studi di confronto prospettici e randomizzati a lungo termine aventi come end point la determinazione della sopravvivenza libera da malattia o da progressione, tra citologia urinaria, cistoscopia e nuovi marcatori.

Analogamente non esistono studi prospettici di confronto in termini di costo beneficio tra sorveglianza con cistoscopia e sorveglianza con soli nuovi marcatori.

Pur considerando quindi come dato acquisito la migliore performance dei nuovi marcatori rispetto alla citologia urinaria, non è al momento possibile affermare che l'affidabilità globale degli stessi possa competere positivamente con la cistoscopia.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda una prima cistoscopia a 3 mesi dopo ogni TUR o evento terapeutico.

Si raccomanda per le neoplasie a basso grado e basso rischio di recidiva dopo la prima cistoscopia a 3 mesi negativa un follow up cistoscopico a cadenza annuale.

Si suggerisce per le neoplasie a basso grado e alto rischio di recidiva dopo la prima cistoscopia a 3 mesi negativa un follow up cistoscopico semestrale

Si suggerisce per le neoplasie a basso grado, in conseguenza di un follow up meno aggressivo, un controllo periodico della citologia urinaria

Esistono evidenze cliniche di grado moderato che la positività per malattia recidiva/residua alla prima cistoscopia 3 mesi dopo resezione endoscopica costituisca un importante fattore prognostico negativo.

Esistono evidenze cliniche di livello basso o moderato che nelle neoplasie a basso grado e basso rischio con cistoscopia a 3 mesi negativa la sorveglianza possa affidabilmente essere effettuata con una cistoscopia annuale fino a 5 anni. L'orientamento è stato confermato dalla Consensus Conference (65%).

In assenza di evidenze scientifiche, è opinione prevalente della Consensus Conference (72%) che la cistoscopia di controllo per la neoplasia a basso grado ed alto rischio di recidiva debba essere effettuata ogni 6 mesi

In assenza di evidenze scientifiche, è opinione prevalente della Consensus Conference (85%) che la citologia urinaria periodica debba costituire una parte importante del follow up qualora si decida per un timing cistoscopico meno intenso. La Consensus Conference al 50% suggerisce di eseguire comunque la citologia urinaria prima della cistoscopia.

Bibliografia

1. Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int.* 2003
2. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. *J Urol.* 2001;165(4):1124-28
3. Schned AR, Andrew AS, Marsit CJ, Zens MS, Kelsey KT, Karagas MR. Survival following the diagnosis of noninvasive bladder cancer: WHO/International Society of Urological Pathology versus WHO classification systems. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1196-2000
4. Yang TB, Zeng FH, Sun ZQ. Prognostic factors for primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective cohort study. *Chin Med J* 2006 5;119(21):1821-28
5. Sakai I, Miyake H, Harada K, Hara I, Inoue TA, Fujisawa M. Analysis of factors predicting intravesical recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder without concomitant carcinoma in situ. *Int J Urol.* 2006; 13(11):1389-92
6. Herr HW, Schneider M. Outpatient flexible cystoscopy in men: a randomized study of patient tolerance. *J Urol.* 2001;165(6 Pt 1):1971-72.
7. Cornel EB, Oosterwijk E, Kiemeny LA. The effect on pain experienced by male patients of watching their office-based flexible cystoscopy. *BJU Int.* 2008 Nov;102(10):1445-6.
8. Krebs A, Borin JF, Kim IY, Jackson DJ, McDougall EM, Clayman RV. Evaluation of practice efficiency with a novel sheathed flexible cystoscope: a randomized controlled trial. *Urology.* 2007 Nov;70(5):883-87
9. Little B. Non-invasive methods of bladder cancer detection. *Int Urol Nephrol.* 2003;35(3):331-43
10. Zlotta A. Fluorescence cystoscopy: is flexible scope as effective as rigid? *Eur Urol.* 2005;47(3):318
11. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester RJ; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002 May;41(5):523-31
12. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1634-37
13. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol.* 2005 Apr;173(4):1108-11
14. Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. Ta T1 low and intermediate transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rates and the timing of check cystoscopies within the first year. *Urol Int.* 2008;80(2):124-28
15. Burger M, Denzinger S, Wieland WF, Stief CG, Hartmann A, Zaak D. Does the current World Health Organization classification predict the outcome better in patients with noninvasive bladder cancer of early or regular onset? *BJU Int.* 2008 Jul;102(2):194-97

16. So A. Can patients with low-grade papillary bladder tumors be followed up with a cystoscopy interval of 6 months? *Nat Clin Pract Urol.* 2008 Jun;5(6):294-95
17. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1201-05
18. Talwar R, Sinha T, Karan SC, Doddamani D, Sandhu A, Sethi GS, Srivastava A, Narang V, Agarwal A, Adhlakha N. Voided urinary cytology in bladder cancer: is it time to review the indications? *Urology.* 2007;70(2):267-71
19. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol.* 2005;47(6):736-48
20. Messing EM, Teot L, Korman H, Underhill E, Barker E, Stork B, Qian J, Bostwick DG. Performance of urine test in patients monitored for recurrence of bladder cancer: a multicenter study in the United States. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1238-41
21. Gofrit ON, Pode D, Lazar A, Katz R, Shapiro A. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol.* 2006;49(2):303-06
22. Pruthi RS, Baldwin N, Bhalani V, Wallen EM. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. *J Urol.* 2008;179(1):87-90
23. Dibb MJ, Noble DJ, Peh WC, Lam CH, Yip KH, Li JH, Tam PC. Ultrasonographic analysis of bladder tumors. *Clin Imaging.* 2001; 416-20
24. Harada K, Igari D, Tanahashi Y, Watanabe H, Saltoh M, Mishina T. Staging of bladder tumors by means of transrectal ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1977; 5(6):388-92
25. Bajaj A, Sokhi H, Rajesh A. Intravenous urography for diagnosing synchronous upper-tract tumours in patients with newly diagnosed bladder carcinoma can be restricted to patients with high-risk superficial disease. *Clin Radiol.* 2007;62(9):854-57
26. Hession P, Flynn P, Paul N, Goodfellow J, Murthy LN. Intravenous urography in urinary tract surveillance in carcinoma of the bladder. *Clin Radiol.* 1999; 54(7):465-67
27. Miyake H, Hara I, Yamanaka K, Inoue TA, Fujisawa M. Limited significance of routine excretory urography in the follow-up of patients with superficial bladder cancer after transurethral resection. *BJU Int.* 2006;97(4):720-23
28. Sved PD, Gomez P, Nieder AM, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Upper tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: incidence and risk factors. *BJU Int.* 2004;94(6):785-89
29. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol.* 2000; (6):1693-96
30. Scattoni V, Da Pozzo LF, Colombo R, Nava L, Rigatti P, De Cobelli F, Vanzulli A, Del Maschio A. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in staging of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1996;155(5):1594-99
31. Toma MI, Friedrich MG, Hautmann SH, Jäkel KT, Erbersdobler A, Hellstern A, Hülndt H. Comparison of the ImmunoCyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. *World J Urol.* 2004; 22(2):145-49
32. Ramos D, Navarro S, Villamón R, Gil-Salom M, Llombart-Bosch A. Cytokeratin expression patterns in low-grade papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Cancer.* 2003 15;97(8):1876-83

33. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, Stoeck R, Kirkels WJ, Denzinger S, Wild PJ, Wieland WF, Hofstaedter F, Hartmann A, Zwarthoff EC. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol.* 2008 54(4):835-43
34. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amorós A, Tardón A, Carrato A, Serra C, Malats N, Real FX Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas.. *J Clin Oncol.* 2006 1;24(22):3664-71
35. Lindgren D, Liedberg F, Andersson A, Chebil G, Gudjonsson S, Borg A, Månsson W, Fioretos T, Höglund M. Molecular characterization of early-stage bladder carcinomas by expression profiles, FGFR3 mutation status, and loss of 9q. *Oncogene.* 2006 27;25(18):2685-96
36. Knowles MA Role of FGFR3 in urothelial cell carcinoma: biomarker and potential therapeutic target.. *World J Urol.* 2007;25(6):581-93
37. Molecular profiling of bladder tumors based on the detection of FGFR3 and TP53 mutations. Lamy A, Gobet F, Laurent M, Blanchard F, Varin C, Moulin C, Andreou A, Frebourg T, Pfister C. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2686-89
38. Barbisan F, Santinelli A, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, van der Kwast T, Montironi R. Strong immunohistochemical expression of fibroblast growth factor receptor 3, superficial staining pattern of cytokeratin 20, and low proliferative activity define those papillary urothelial neoplasms of low malignant potential that do not recur. *Cancer.* 2008 1;112(3):636-44
39. van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, Boogaard MW, Nijssen Y, van der Keur KA, van Exsel AJ, Kirkels WJ, Bangma C, van der Kwast TH. Microsatellite Analysis of Voided-Urine Samples for Surveillance of Low-Grade Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Feasibility and Clinical Utility in a Prospective Multicenter Study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer Trial [CEFUB]). *Eur Urol.* 2008
40. Montironi R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Alberts D, Ranger-Moore J, Bartels HG, Hamilton PW, Einspahr J, Bartels PH. Chromatin phenotype karyometry can predict recurrence in papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *Cell Oncol.* 2007;29(1):47-58
41. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Merlo F, Requena MJ, Montironi R. Prognostic factors in survival of patients with stage Ta and T1 bladder urothelial tumors: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27Kip1, cyclin D1, and cyclin D3), proliferation index, and clinicopathologic parameters. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(3):444-52
42. Lopez-Beltran A, Cheng L, Mazzucchelli R, Bianconi M, Blanca A, Scarpelli M, Montironi R. Morphological and molecular profiles and pathways in bladder neoplasms. *Anticancer Res.* 2008;28(5B):2893-900
43. Halling KC, Kipp BR. Bladder cancer detection using FISH (UroVysion assay). *Adv Anat Pathol.* 2008;15(5):279-86
44. Schwarz S, Rechenmacher M, Filbeck T, Knuechel R, Blaszyk H, Hartmann A, Brockhoff G. Value of multicolour fluorescence in situ hybridisation (UroVysion) in the differential diagnosis of flat urothelial lesions. *J Clin Pathol.* 2008;61(3):272-77

45. Pycha A. FISH: a tool we really need? *Eur Urol.* 2007;52(3):630-32
46. Moonen PM, Merkx GF, Peelen P, Karthaus HF, Smeets DF, Witjes JA. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2007;51(5):1275-80

5.6. Neoplasie di alto grado

5.6.1. Stadiazione e follow up per immagini

5.6.1.1. Stadiazione

Ecografia

Nella stadiazione del tumore vescicale, l'ecografia può fornire utili informazioni sull'estensione locale del tumore (parametro T - TNM) per la possibilità di valutare l'integrità della linea ecogena parietale, pur non essendo dotata di sensibilità e specificità tali da poter del tutto sostituire l'esame endoscopico diagnostico. L'accuratezza diagnostica nello staging del carcinoma vescicale varia dal 58 al 78% e dipende dallo stadio di malattia: 72-87% negli stadi superficiali (T1); 60-70% nello stadio T2; 40% nello stadio T3; 83% nello stadio T4 [1 - 3] (L).

L'introduzione dell'ecografia tridimensionale sembra aver apportato un valido contributo alla diagnosi di tumore vescicale (sensibilità e specificità, rispettivamente del 96,4% e 88,8%) [4] (B) ed alla valutazione dello stadio tumorale, con un'accuratezza diagnostica di circa il 79% che raggiunge il 100% nei tumori infiltranti (>T1) [5] (L).

L'ecotomografia rappresenta un affidabile strumento di stadiazione con una accuratezza diagnostica che varia dal 60% al 80%

Urografia endovenosa

L'urografia consente di accertare l'eventuale coesistenza di tumori dell'alta via escretrice o del rene, sia al momento della diagnosi che durante i controlli programmati con un frequenza complessiva del 5 - 10% [6, 7] (VL). Per quanto riguarda la stadiazione locale di malattia, essa permette solo l'identificazione di alcuni segni indiretti, quali la presenza di uretero-idronefrosi, indicativa di verosimile infiltrazione del tessuto muscolare, che si associa solitamente ad una prognosi sfavorevole [8] (VL)

L'urografia non ha oggi un ruolo nella stadiazione del tumore vescicale. Può essere utile al momento della diagnosi o nei controlli postoperatori per evidenziare un coinvolgimento delle alte vie escretrici (VL)

Tomografia Computerizzata (TC)

Grazie alla notevole panoramicità della metodica, la TC torace - addomino-pelvica assume un ruolo preminente nella stadiazione delle neoplasie del tratto urinario. Essa, infatti consente lo studio della vescica unitamente a quello dell'intera cavità addominale e, nelle immagini in fase escretoria, l'eventuale presenza di localizzazioni extravescicali a livello delle vie urinarie con un'accuratezza superiore rispetto all'urografia endovenosa. È pertanto possibile definire la presenza di linfadenopatie addomino-pelviche patologiche (con asse corto superiore a 15 mm, essendo invece più difficile la diagnosi differenziale tra linfonodi iperplastici e linfonodi neoplastici con asse corto centimetrico e dimensioni massime di circa 1,5 cm), con un'accuratezza di circa il 73-92%, e di eventuali metastasi e/o localizzazioni a distanza (epatiche, polmonari, scheletriche, peritoneali o ai tessuti molli della pelvi) Per quanto riguarda l'infiltrazione parietale la TC presenta un'accuratezza complessiva di circa il 60-83%, con una tendenza alla sovrastadiazione tumorale [9, 10] (L).

Essa è in grado di evidenziare l'aumento di spessore parietale vescicale o mostrare un aumento di densità del grasso perivescicale, ponendo così il sospetto di estensione al di fuori della parete (T3) [HUGHES](VL). Inoltre, essa consente di apprezzare con buona accuratezza diagnostica (fino al 95%) l'invasione macroscopica del grasso perivescicale (T3b), anche se non riesce a discriminare in modo affidabile il grado dell'infiltrazione muscolare (distinzione tra T2a e T2b) [11, 12] (L). Paik, su 82 pazienti candidati alla cistectomia, ha evidenziato una accuratezza complessiva della TC addominale convenzionale del 55%, con una incidenza di falsi negativi del 39% e di falsi positivi del 6% [13](L). Tali valori sembrano tuttavia fortemente dipendenti dalla metodica di esecuzione dell'esame, laddove un'adeguata distensione vescicale, con il corretto uso del mezzo di contrasto, rappresenterebbe un fattore fondamentale nell'incremento dell'accuratezza della metodica. Difatti, essa può aumentare dal 91% al 95% quando la vescica è distesa da aria anziché dal mezzo di contrasto iodato endovenoso [14] (L). In particolare, questa tecnica appare utile negli stadi Ta-T1 e T3b, mentre non risulta particolarmente utile negli stadi T2-T3a e T4 (accuratezza del 60-90%), per l'impossibilità di differenziare l'infiltrazione della muscolare superficiale dalla profonda e di riconoscere l'infiltrazione degli organi contigui, in particolare a livello del pavimento vescicale. (L)

Altro fattore determinante nella stadiazione locale di malattia è rappresentato dall'intervallo temporale intercorso tra la TUR e l'esame TC: quando esiste un intervallo superiore ai 7 giorni infatti la sensibilità e la specificità della TC risultano essere, rispettivamente, di circa il 92% e 98%, contro l'85% e il 95% ottenuti quando tale intervallo non è rispettato [15] (L). Infine, lo staging con TC può essere limitato dalla ridotta o mancata distensibilità delle pareti vescicali, come nel caso delle vesciche retratte per pregressa terapia radiante o nei processi infettivi sovrapposti [13] (L).

La TC rappresenta la metodica di riferimento per la ricerca di metastasi a distanza e ha una accuratezza per la definizione dello stadio di interessamento parietale, compresa tra 50% e 90%, e di stadio linfonodale, compresa tra 70% e 90% (L).

Risonanza Magnetica (RM)

La RM, eseguita con gli opportuni accorgimenti tecnici prima menzionati, sembra essere superiore rispetto alla TC nella stadiazione locale di malattia [10](VL)

L'uso di sequenze dinamiche dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto (Gd-DTPA) consente infatti la valutazione dell'enhancement contrastografico delle vegetazioni e dell'estensione in profondità della malattia, aumentando i valori di accuratezza della metodica nelle forme T1-T3a (85% vs il 58% della RM senza mdc e il 55% della TC) e nelle forme T3b ed oltre (87%) [16, 17-20] (L). L'utilizzo di mezzo di contrasto paramagnetico, inoltre, riduce la tendenza della RM alla sovrastadiazione, soprattutto negli stadi avanzati.

A quanto noto fino ad oggi, non sembra che la RM offra particolari vantaggi nei confronti della TC per la stadiazione linfonodale, presentando un'accuratezza variabile tra 73% e 90% [9] (M). Tuttavia, essa potrebbe essere incrementata (sensibilità 96%, specificità 95%) dall'introduzione di mezzi di contrasto specifici, quali il ferumoxtran-10, che vengono captati dai macrofagi, determinando nelle sequenze T2 pesate la caduta del segnale nei linfonodi normali, ma non in quelli metastatici [21] (VL)

La RM è più accurata della TC nella stadiazione dell'interessamento parietale (L). I costi maggiori, i tempi di esecuzione dell'esame più lunghi e la minore disponibilità sul territorio di apparecchiature idonee ad eseguire una "urografia RM escretoria" ne limitano l'utilizzo (M)

TC-PET

Ancora poco noti sono i risultati sul ruolo della TC-PET nella diagnostica del tumore vescicale [22](VL). Ad oggi tale metodica sembra essere di scarsa utilità per la valutazione locale di malattia dato l'accumulo fisiologico del tracciante in vescica. Tuttavia, con i dovuti accorgimenti [2] (VL), tale tecnica potrebbe rappresentare un valido ausilio nella valutazione delle metastasi linfonodali ed a distanza e dei tumori recidivanti dopo terapia [24](L). Inoltre, risultati promettenti sono riportati con l'utilizzo di traccianti diversi, quali la (11)C-colina [25 - 27] (VL)

Non esiste un ruolo per la stadiazione del tumore alla vescica della TC-PET (VL)

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce un controllo delle alte vie escretrici mediante uroTC alla diagnosi di neoplasia di alto grado

Esiste una probabilità di coinvolgimento delle alte vie escretrici del 5-10%.

Qualora si ritenga utile una stadiazione clinica completa, si raccomanda la TC multidetettore

La TC rappresenta la metodica di riferimento per la ricerca di metastasi a distanza. Inoltre ha una accuratezza per la definizione dello stadio di interessamento parietale, compresa tra 50% e 90%, e di stadio linfonodale, compresa tra 70% e 90%

5.6.1.2. Follow up oncologico per immagini

Ecografia

Nel follow-up delle neoplasie vescicali, l'ecografia eseguita per via sovrapubica, transuretrale, transrettale e transvaginale, ha rappresentato un'attraente alternativa alla cistoscopia, tanto che diversi lavori ne hanno sottolineato l'utilità soprattutto in associazione con la citologia urinaria. Tuttavia non è in grado di evidenziare lesioni piane, come il carcinoma in situ. E', infine, una metodica fortemente dipendente dall'operatore e dall'apparecchiatura utilizzata [28] (M)

Ecografia non appare adeguata per un follow-up strumentale completo e affidabile (M)

Urografia endovenosa

L'urografia endovenosa permette di visualizzare eventuali recidive delle vie escretrici. Resta oggetto di discussione quale possa essere l'eventuale intervallo di tempo da adottare per ripetere l'esame e se questo vada eseguito ogni qualvolta si riscontri una recidiva vescicale o se debba essere ripetuto nei soli pazienti con presenza di fattori di rischio (concomitante reflusso vescico-ureterale e/o precedentemente sottoposti a terapia con BCG). Un tempo considerata indagine di elezione, essa è stata ormai quasi completamente sostituita dalla TC multidetettore, rispetto alla quale sembra avere una minore sensibilità e specificità nella identificazione di lesioni ureterali, soprattutto di piccole dimensioni [29-31] (M) non consentendo inoltre la diagnosi di eventuali lesioni recidivanti esterne all'apparato escretore. Nonostante ciò, l'urografia in pazienti selezionati può ancora essere un'indagine utile, soprattutto per la diagnosi di determinate complicanze post-intervento rispetto alla TC [32] (M).

L'urografia è stata sostituita dalla TAC con mezzo di contrasto con ricostruzione delle vie urinarie (M).

Tomografia Computerizzata (TC)

Attualmente, la TC rappresenta la metodica di imaging di prima scelta nel follow-up dei pazienti con tumore vescicale, permettendo l'identificazione di complicanze [33] (VL) e di recidive tumorali a vario livello, sebbene risulta spesso difficoltosa la diagnosi differenziale tra gli eventuali esiti infiammatori o fibrotici post-intervento e la recidiva di malattia [34] (L).

L'introduzione delle apparecchiature TC multidetettore, ha reso possibile uno studio multifasico, ad elevata risoluzione spaziale e di contrasto, sia dell'intero apparato urinario, che di tutte le restanti strutture addominali, con tempi di esecuzione brevi, una unica somministrazione di mezzo di contrasto e buona tollerabilità da parte del paziente.

In tal modo, l'esame TC permette di diagnosticare con buona accuratezza sia la presenza di recidiva locale, sia di metastasi linfonodali che a distanza (epatica, polmonare ed ossea), nonché di identificare eventuali complicanze post-trattamento.

Lo studio dell'apparato urinario deve prevedere quattro fasi di acquisizione (in condizioni basali ed in fase arteriosa, venosa ed urografica, dopo iniezione endovenosa di

mezzo di contrasto iodato ad alta concentrazione di iodio, che viene somministrato in quantità di 120-150 mL, con velocità di flusso di circa 2,5-3,5 mL/sec) con studio a strato sottile (spessore di strato di 1-2,5 mm con intervallo di ricostruzione di almeno 0,6-2 mm) [15](L). L'acquisizione in condizioni basali, permette l'individuazione di calcificazioni intralesionali e di calcoli a densità calcifica e la valutazione dei coefficienti di attenuazione delle differenti lesioni. Le fasi arteriosa e venosa consentono la caratterizzazione delle lesioni attraverso la valutazione della loro captazione contrastografica [35 - 37], nonché l'evidenziazione delle strutture vascolari e parenchimali. Infine, la fase escretrice o uro-TC (eseguibile dopo circa 180-300 secondi), permette uno studio completo dell'intero sistema escretore (cavità calico-pieliche, ureteri e vescica) [38] (M).

Fondamentale è inoltre l'integrazione delle immagini assiali con le immagini bi- e tridimensionali, mediante ricostruzioni multiplanari, a massima intensità di proiezione e di rendering volumetrico [14](M).

Sebbene la TC rappresenti una metodica ottimale nel follow-up, non è ad oggi definito come e quando essa debba essere eseguita. Lo sviluppo infatti di un protocollo di follow-up adeguato deve tener necessariamente conto del rapporto rischio-beneficio per il paziente, laddove la TC sottopone comunque il paziente ad una dose di mezzo di contrasto potenzialmente nefrotossico ed a radiazioni ionizzanti la cui dose non è del tutto trascurabile (in particolare nei soggetti più giovani) [30] (VL)

Risonanza Magnetica (RM)

In assenza di dati di letteratura sufficienti, molti Autori ritengono che la RM presenti sostanzialmente le stesse potenzialità diagnostiche della TC nel follow-up dei pazienti con tumore vescicale, a fronte tuttavia di alcuni svantaggi, quali i costi maggiori, i tempi di esecuzione dell'esame più lunghi e la minore disponibilità sul territorio di apparecchiature idonee.

La RM risulta tuttavia una metodica di imaging allettante soprattutto per la sua multiplanarietà e grazie alla elevata risoluzione di contrasto di cui è dotata [38 - 41](M).

Lo studio RM deve includere sequenze T1 e T2 dipendenti, nonché lo studio dinamico con la somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico (Gadolinio - Gd-DTPA). In tal modo sarà possibile la valutazione adeguata delle strutture pelviche, dei parenchimi addominali e dei linfonodi.

La RM inoltre consente lo studio delle vie escrettrici superiori, con due possibili tecniche. La prima è definita "Pielografia RM", in cui le sequenze ad elevata pesatura in T2 forniscono un imaging dei fluidi statici, quale l'urina nell'asse escretore renale, senza utilizzo di mezzo di contrasto endovenoso. Con tali sequenze, ottenute sia in apnea inspiratoria che con sincronizzazione del respiro, il segnale dell'urina viene esaltato, fornendo un'immagine a calco del lume delle vie escrettrici, mentre la consensuale riduzione, sino all'annullamento completo, del segnale proveniente dai parenchimi e dai tessuti circostanti, contribuisce ad esaltare ulteriormente il segnale dell'urina. È la metodica ideale per lo studio dell'uropatia ostruttiva con dilatazione di grado variabile delle vie escrettrici. La seconda tecnica è chiamata "Urografia RM escretrice". In essa la visualizzazione delle vie escrettrici renali è resa possibile grazie all'escrezione renale del mezzo di contrasto paramagnetico, in maniera del tutto analoga a quanto si verifica in urografia convenzionale ed in uro-TC. Essa prevede l'introduzione endovenosa in bolo di una dose standard di Gadolinio (0,1 mmol/Kg di peso corporeo), preceduta (da 30 secondi fino a 5 minuti)

dall'iniezione di 5-10 mg di furosemide, con acquisizione di un volume di immagine, comprendente i reni, le vie escrettrici e la vescica, circa 4-5 minuti dopo l'introduzione del contrasto, in fase quindi di eliminazione calico-pielica ed uretero-vescicale dello stesso. Come per l'urografia TC, le ricostruzioni bi- e tri-dimensionali devono essere eseguite per la completa visualizzazione delle vie escrettrici. Questa metodica è da considerarsi una valida alternativa all'urografia convenzionale od all'urografia TC per la valutazione delle vie urinarie, anche in assenza di dilatazione delle stesse [38 - 41](M).

Alcuni Autori supportano l'utilizzo preferenziale della RM rispetto alla TC, in pazienti selezionati, in quanto essa potrebbe essere in grado di distinguere il tumore recidivante da ispessimenti parietali di natura infiammatoria o fibrotica, in particolare nei pazienti con carcinoma vescicale avanzato sottoposti a radioterapia [42] (VL)

La RM è sovrapponibile alla TAC per quanto concerne l'accuratezza. I costi maggiori, i tempi di esecuzione dell'esame più lunghi e la minore disponibilità sul territorio di apparecchiature idonee ad eseguire una "urografia RM escrettroria" ne limitano l'utilizzo (M)

TC-PET

Ancora poco noti sono i risultati sul ruolo della TC-PET nella diagnostica del tumore vescicale recidivo [22](VL). Ad oggi tale metodica sembra essere di scarsa utilità per la valutazione locale di malattia, dato l'accumulo fisiologico del tracciante in vescica. Tuttavia, con i dovuti accorgimenti [23](VL), tale tecnica potrebbe rappresentare un valido ausilio nella valutazione delle metastasi linfonodali ed a distanza e dei tumori recidivanti dopo terapia [24,43] (VL). Inoltre, risultati promettenti sono riportati con l'utilizzo di traccianti diversi, quali la (11)C-colina [25-27,44 -46](VL)

La TC-PET non ha ancora un ruolo definito nel follow up del carcinoma della vescica.

5.6.1.3. Follow up del tumore non muscolo invasivo di alto grado

Nel tumore vescicale superficiale esiste un ampio dibattito circa la necessità o meno di controllare le vie escrettrici superiori in corso di follow-up. Il rischio di coinvolgimento delle alte vie escrettrici alla diagnosi o nel follow up è significativo solo per le neoplasie di altro grado e pari a circa il 5%-10% [6-8](VL). Mentre alcuni Autori sostengono che l'imaging delle vie urinarie superiori sia un esame superfluo in tali pazienti [47] (VL) altri ne riservano l'uso a pazienti con determinati fattori di rischio, quali appunto la patologia ad alto grado, la multifocalità, la presenza di recidive multiple [48 - 53](VL). Alcuni, infine, sostengono la necessità di monitorare le vie escrettrici superiori in tutti i pazienti [54] (VL). In una serie di 330 soggetti con diagnosi di neoplasia primaria della vescica seguiti in follow-up nel 2003 e nel 2004 al General Hospital di Leicester, 233 avevano eseguito una urografia alla diagnosi e in 4 (1.7%) di essi è stata riscontrata una neoplasia dell'alta via escrettrice già alla prima diagnosi. Ad un follow up di 24 - 36 mesi, 83 dei 233 pazienti (36%) avevano avuto una recidiva e 2 avevano sviluppato una neoplasia dell'alta via escrettrice. 31 dei 97 pazienti che non erano stati sottoposti a urografia alla diagnosi avevano avuto una recidiva (32%) e 1 aveva sviluppato una neoplasia dell'alta via escrettrice. 5 dei 7

pazienti con neoplasia dell'alta via escrettrice avevano una NMIAG alla diagnosi o ad una recidiva [8] VL. In un'analisi retrospettiva di 185 soggetti con diagnosi di Cis, si è avuto un coinvolgimento delle alte vie escrettrici nell'11% [47] VL. In una serie consecutiva di 137 neoplasie T1 di alto grado con un follow up medio di 48 mesi, range 4 – 240 mesi, in 8 casi (6%) era stata diagnosticata una neoplasia dell'alta via escrettrice [39]. In accordo con quanto osservato da Divrik, all'analisi multivariata l'idronefrosi alla presentazione era un fattore prognostico di recidiva e progressione con un hazard ratio di 1.59 e 2.37 rispettivamente. La diagnosi di idronefrosi era effettuata con ecotomografia, urografia o TAC. In caso di idronefrosi è stata eseguita routinariamente una urografia in caso di urografia dubbia una pielografia retrograda [10] VL.

RACCOMANDAZIONI	
Si suggerisce l' uroTC per il controllo annuale delle alte vie escrettrici.	Esiste una probabilità di coinvolgimento delle alte vie escrettrici del 5-10%.

5.6.1.4. Follow up dopo cistectomia radicale

Anche nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale esiste un ampio dibattito riguardante le modalità di follow-up. In tali pazienti è noto che il rischio complessivo di recidiva è del 32-46%, sia essa locale (5-19%), a distanza (6-22%) od entrambe (8-13%) [55](VL). Le metastasi a distanza trovano come localizzazioni preferenziali le ossa, i polmoni, la pelvi ed il fegato e possono presentarsi in maniera del tutto asintomatica.

Mentre alcuni Autori ritengono che le metodiche di imaging vadano riservate solo a pazienti sintomatici o con citologia urinaria positiva [56, 57](VL), altri raccomandano il monitoraggio con imaging di tutti i pazienti, con tempi e metodiche che differiscono notevolmente nei diversi studi. Il protocollo di follow-up deve comunque tenere conto del rischio effettivo di sviluppo di recidiva, che dipende dallo stadio tumorale e dall'interessamento linfonodale (in termini di estensione e grado) al momento dell'intervento [55] (VL). Una recente pubblicazione non evidenzia nessun vantaggio significativo di sopravvivenza della TAC effettuata per sintomi o routinariamente [58](VL).

Non esistono evidenze di buon livello a favore di un controllo routinario con metodiche di imaging dopo cistectomia radicale. Quando si decide di eseguirlo la metodica di scelta dovrebbe essere la TAC con MdC (VL)

RACCOMANDAZIONI	
Si suggerisce una valutazione oncologica periodica mediante TC multidetettore	In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, è opinione prevalente (73%) della Consensus conference che occorra eseguire un follow up oncologico periodico dopo cistectomia radicale e la metodica più accurata, a questo fine, è la TC multidetettore

5.6.1.5. Follow-up dopo radioterapia o chemioterapia

Le metodiche di imaging assiale (TC e RM) rappresentano le modalità di prima scelta nel follow-up dei pazienti non operati, trattati con radioterapia o chemioterapia. Tuttavia, in questo campo, i dati della letteratura risultano molto scarsi [59 - 62] (VL).

Alcuni Autori suggeriscono l'utilizzo preferenziale della RM rispetto alla TC, in pazienti selezionati, in quanto essa potrebbe essere in grado di distinguere il tumore recidivante da ispessimenti parietali di natura infiammatoria o fibrotica, in particolare nei pazienti con carcinoma vescicale avanzato sottoposti a radioterapia [63](VL).

Le due metodiche sarebbero invece sovrapponibili nella valutazione della risposta del tumore infiltrante alla chemioterapia sistemica, sebbene alcuni Autori sostengano l'uso della RM con studio dinamico per predire la risposta alla chemioterapia in base alla captazione contrastografica del tessuto tumorale [64] (VL).

Non esistono evidenze di buon livello a favore di un controllo routinario con metodiche di imaging dopo radio o chemioterapia. Quando si decide di eseguirlo la metodica di scelta dovrebbe essere la TAC con MdC. La RM dovrebbe essere riservata alla valutazione della sola parete vescicale (VL)

RACCOMANDAZIONI

Non è possibile alcuna raccomandazione

Non esistono evidenze di buon livello a favore di un controllo routinario con metodiche di imaging dopo radio o chemioterapia. Quando si decide di eseguirlo la metodica di scelta dovrebbe essere la TAC con MdC. La RM dovrebbe essere riservata alla valutazione della sola parete vescicale.

Bibliografia

- 1) Gauldi GF, Ceroni AM, Burrai L, Capuano R, Poletti E. Radiologic evaluation of parietal infiltration of bladder cancer (integrated imaging: US, CT, MR) and comparison with transurethral resection. Clin Ter. 1995 Nov;146(11):691-711
- 2) Ballerini G, Cattaneo A. Transabdominal echotomography in the staging of tumors of the bladder. Radiol Med. 1983 Nov;69(11):855-8
- 3) Yaman O, Baltaci S, Arikan N, Ylmaz 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(2):197-200
- 4) Kocakoc E, Kiris A, Orhan I, Poyraz AK, Artas H, Firdolas F. Detection of bladder tumors with 3-dimensional sonography and virtual sonographic cystoscopy. J Ultrasound Med 2008; 27(1): 45-53.
- 5) Wagner B, Nessler T, Bartsch G Jr, Hautmann RE, Gottfried HW. Staging bladder carcinoma by three-dimensional ultrasound rendering. Ultrasound Med Biol 2005; 31(3): 301-305.

- 6) Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol.* 2004 Jun;45(6):730-5 VL
- 7) Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol.* 2008 Apr;15(4):309-13. VL
- 8) Divrik RT, Sahin A, Altok M, Unlü N, Zorlu F. The frequency of hydronephrosis at initial diagnosis and its effect on recurrence and progression in patients with superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007 Sep;178(3 Pt 1):802-6
- 9) Rafique M, Javed AA. Role of intravenous urography and transabdominal ultrasonography in the diagnosis of bladder carcinoma. *Int Braz J Urol.* 2004 May-Jun;30(3):185-90
- 10) Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. 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(1): 239–245.
- 11) Beyersdorff D, Zhang J, Schöder H, Bochner B, Hricak H. Bladder cancer: can imaging change patient management? *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1):98-104
- 12) Gualdi GF, Caterino M, Di Biasi C, Trasimeni G, Pingi A, Poletti E, Ceroni L, Pirolli FM, Melone A. Evaluation of parietal infiltration in carcinoma of the bladder: comparison of MR imaging, CT and Histology. *Radiol Med.* 1988 Dec;76(6):604-9
- 13) Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1693-6
- 14) Scardapane A, Pagliarulo V, Ianora AA, Pagliarulo A, Angelelli G. Contrast-enhanced multislice pneumo-CT-cystography in the evaluation of urinary bladder neoplasms. *Eur J Radiol* 2008; 66(2): 246-252.
- 15) Jinzaki M, Tanimoto A, Shinmoto H, Horiguchi Y, Sato K, Kuribayashi S, Silverman SG. Detection of bladder tumors with dynamic contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(4): 913-918
- 16) Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, Thompson R, Bluemke D. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1): 121–127.
- 17) Persad R, Kabala J, Gillatt D, Penry B, Gingell JC, Smith PJ. Magnetic resonance imaging in the staging of bladder cancer. *Br J Urol.* 1993 May;71(5):566-73.
- 18) Neuerburg JM, Bohondorf K, Sohn M, Teufl F, Gunther RW. Staging of urinary bladder neoplasms with MR imaging: is GD-DTPA helpful? *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 780-786.
- 19) Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager JA, Witjer JA, de La Rosette J, van der Sanden BP, Huisman HJ, Heerschap A. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10(3): 295-304.
- 20) Venz S, Ebert T, Hierholzen J, Friedricha R, Hosten N, Felix R. 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.

- 21) Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, Jager GJ, Witjes JA, Mulders PF, Hulsbergen van de Kaa CA, Kaufmann D, Barentsz JO. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology* 2004; 233(2): 449-456.
- 22) Bouchelouche K, Oehr P. Positron emission tomography and positron emission tomography/computerized tomography of urological malignancies: an update review. *J Urol* 2008; 179(1): 34-45.
- 23) Anjos DA, Etchebehere EC, Ramos CD, Santos AO, Albertotti C, Camargo EE. 18F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 764-770.
- 24) Jadvar H, Quan V, Henderson RW, Conti PS. [F-18]-Fluorodeoxyglucose PET and PET-CT in diagnostic imaging evaluation of locally recurrent and metastatic bladder transitional cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(1): 42-47.
- 25) Picchio M, Treiber U, Beer AJ, Metz S, Bössner P, van Randenborgh H, Paul R, Weirich G, Souvatzoglou M, Hartung R, Schwaiger M, Piert M. Value of 11C-choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med* 2006; 47(6): 938-944.
- 26) Gofrit ON, Mishani E, Orevi M, Klein M, Freedman N, Pode D, Shapiro A, Katz R, Libson E, Chisin R. Contribution of 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography to preoperative staging of advanced transitional cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176(3): 940-944.
- 27) Machtens S, Serth J, Meyer A, Kleinhorst C, Ommer KJ, Herbst U, Kieruij M, Boerner AR. Positron emission tomography (PET) in the urooncological evaluation of the small pelvis. *World J Urol* 2007; 25: 341-349.
- 28) Tsuji Y, Nakamura H, Ariyoshi A. Upper urinary tract involvement after cystectomy and ileal conduit diversion for primary bladder carcinoma. *Eur Urol* 1996; 29: 216-220.
- 29) Caoili EM, Cohan RH, Korobkin M, Platt JF, Francis IR, Faerber GJ, Montie JE, Ellis JH. Urinary tract abnormalities: initial experience with multidetector row CT urography. *Radiology* 2002; 222(2): 353-360.
- 30) Sudakoff GS, Guralnick M, Langenstroer P, Foley WD, Cihlar KL, Shakespear JS, See WA. CT urography of urinary diversions with enhanced CT digital radiography: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1): 131-138.
- 31) Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Hinterberger J. Tri-phasic MDCT in the diagnosis of urothelial cancer. *Eur Radiol* 2003; 13(S1): 146.
- 32) Nawfel RD, Judy PF, Schleipman AR, Silverman SG. Patient radiation dose at CT urography and conventional urography. *Radiology* 2004; 232(1): 126-132.
- 33) Caproni N, Ligabue G, Mami E, Torricelli P. Reconstructed urinary bladder following radical cystectomy for bladder cancer. Multidetector CT evaluation of normal findings and complications. *Radiol Med* 2006; 111(8): 1134-1145.
- 34) Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1): 183-205.
- 35) Xie Q, Zhang J, Wu PH, Jiang XQ, Chen SL, Wang QL, Xu J, Chen GD, Deng JH. Bladder transitional cell carcinoma: correlation of contrast enhancement on computed tomography with histological grade and tumour angiogenesis. *Clin Radiol* 2005; 60(2): 215-223.

- 36) Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multidetector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 231(3): 725-731.
- 37) Park SB, Kim JK, Lee HJ, Choi HJ, Cho KS. Hematuria: portal venous phase multi detector row CT of the bladder - a prospective study. *Radiology* 2007; 245(3): 798-805.
- 38) Caoili EM, Cohan RH, Inampudi P, Ellis JH, Shah RB, Faerber GJ, Montie JE. MDCT urography of upper tract urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(6): 1873-1881.
- 39) Chahal R, Taylor K, Eardley I, Lloyd SN, Spencer JA. Patients at high risk for upper tract urothelial cancer: evaluation of hydronephrosis using high resolution magnetic resonance urography. *J Urol* 2005; 174(2): 478-482.
- 40) Farres MT, Gattegno B, Ronco P, Flahault A, Paula-Souza R, Bigot JM. Nonnephrotoxic, dynamic, contrast enhanced magnetic resonance urography: use in nephrology and urology. *J Urol* 2000; 163(4): 1191-1196.
- 41) Nolte-Ernsting CC, Bücker A, Adam GB, Neuerburg JM, Jung F, Hunter DW, Jacse G, Günther RW. Gadolinium-enhanced excretory MR urography after low-dose diuretic injection: comparison with conventional excretory urography. *Radiology* 1998; 209(1): 147-157.
- 42) Matsuki M, Inada Y, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, Katsuoka Y. Diffusion-weighted MR imaging for urinary bladder carcinoma: initial results. *Eur Radiol* 2007; 17: 201-204
- 43) Iagaru A, Gamie S, Segall G. F-18 FDG PET Imaging of urinary bladder oat cell carcinoma with widespread osseous metastases. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 476-478.
- 44) Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1412-1417.
- 45) Hain SF. Positron emission tomography in uro-oncology. *Cancer Imaging* 2005; 5: 1-7.
- 46) Jana S, Blafox MD. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 51-72.
- 47) Walzer Y, Soloway MS. Should the follow-up of patients with bladder cancer include routine excretory urography? *J Urol* 1983; 130: 672-673
- 48) Enver MK, Miller PD, Chingwundoh FI. Upper tract surveillance in primary bladder cancer follow-up. *BJU Int* 2004; 94: 790-792.
- 49) Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762-765.
- 50) Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 2000; 163: 60-62.
- 51) Hession P, Flynn P, Paul N, Goodfellow J, Murthy LN. Intravenous urography in urinary tract surveillance in carcinoma of the bladder. *Clin Radiol* 1999; 54: 465-467.
- 52) Hurler R, Losa A, Manzetti A, Lembo A. Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology* 1999; 53(6): 1144-1148.

- 53) Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000; 164(4): 1183-1187
- 54) Rabbani F, Perrotti M, Russo P, Herr HW. Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance. *J Clin Oncol* 2001; 19(1): 94-100.
- 55) Bradford TJ, Montie JE, Hafez KS. The role of imaging in the surveillance of urologic malignancies. *Urol Clin North Am* 2006; 33(3): 377-396.
- 56) Balaji KC, McGuire M, Grotas J, Grimaldi G, Russo P. Upper tract recurrences following radical cystectomy: an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol* 1999; 162(5): 1603-1606.
- 57) Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmerg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 1998; 160(1): 45-48.
- 58) Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC Jr, Gust K, Hautmann RE. Oncological Followup After Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Is There Any Benefit? *J Urol*. 2009 Feb 20. [Epub ahead of print]
- 59) Carmack AJK, Soloway MS. The diagnosis and staging of bladder cancer: from RBCs to TURs. *Urology* 2006; 67 (Suppl 3A): 3-10.
- 60) Tunc B, Ozguroglu M, Demirkesen O, Alan C, Durak H, Dincbas FO, KuralAR. Small cell carcinoma of the bladder: A case report and review of the literature. *International Urology and Nephrology* 2006; 38: 15-19.
- 61) Saksena MA, Dahl DM, Harisinghani MG. New imaging modalities in bladder cancer. *World J Urol* 2006; 24: 473-480.
- 62) Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Sesterhenn IA. From the Archives of the AFIP. Neoplasms of the Urinary Bladder: Radiologic-Pathologic Correlation1. *RadioGraphics* 2006; 26: 553-580.
- 63) Dobson MJ, Carrington BM, Collins CD, Ryder WD, Read G, Hutchinson CE, Hawnaur JM. The assessment of irradiated bladder carcinoma using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Clin Radiol* 2001; 56(2): 94-98.
- 64) Schrier BP, Peters M, Barentsz JO, Witjes JA. Evaluation of chemotherapy with magnetic resonance imaging in patients with regionally metastatic or unresectable bladder cancer. *Eur Urol* 2006; 49(4): 698-703.

5.6.2. Neoplasia di alto grado non muscolo invasiva : secondo trattamento.

(NMIAG = Non Muscolo Invasiva di Alto Grado)

5.6.2.1. Ruolo diagnostico, stadiante e prognostico della seconda resezione endoscopica

La ristadiatione endoscopica delle NMIAG è entrata nella pratica clinica da tempo. Escluse le indicazioni imperative, ovvero una prima resezione macroscopicamente incompleta o l'assenza di tessuto muscolare all'esame patologico, il razionale alla base di questa procedura è rappresentato da:

- riduzione dell'incertezza nell'attribuzione dello stadio clinico
- maggiore "radicalità" chirurgica di 2 interventi consecutivi con relativo atteso impatto clinico in termini di risposta terapeutica e di prognosi.

In una serie consecutiva di 805 soggetti del MSKCC con NMIAG la ristadiatione endoscopica ha documentato persistenza di malattia in 490 soggetti, inclusi 211 casi di Cis e 141 pT1. Considerando che, in questo studio, i pazienti con ristadiatione $\geq$ a pT2 sono stati preliminarmente esclusi dall'analisi, la proporzione di soggetti con neoplasia residua raggiungerebbe il 60% [9, 22] VL. Uno studio prospettico controllato del gruppo di Duesserdorf su 115 pazienti, con prima resezione condotta in modo "completo" e presenza di tessuto muscolare all'esame patologico, rappresenta una pietra miliare [68] L. In questa pubblicazione, la proporzione di neoplasia residua alla ristadiatione endoscopica è stata del 33%. In particolare, la proporzione di pazienti con un riscontro istologico positivo dopo re-TUR era del 27% per le neoplasie pTa e del 53% per le neoplasie pT1. Rispetto al grado, l'incidenza era il 29% nelle lesioni a medio basso grado e del 54% nelle lesioni di alto grado. Nel 81% dei casi era coinvolta la sede della lesione primitiva. Nel 4% dei casi la ristadiatione ha evidenziato una sottostadiatione rispetto alla prima TUR (pT $\geq$ 2). In questo studio, considerando la presenza di neoplasia residua alla reTURB come variabile dipendente, il grado e lo stadio sono predittori indipendenti di sopravvivenza cancro specifica [68] L. In un'altra serie consecutiva di 217 pazienti con primo episodio di neoplasia cT1 di alto grado sottoposti a TURB dal 1990 al 2005, su 142 al primo episodio di malattia sottoposti a TURBT e successivo un ciclo di induzione con 6 instillazioni settimanali di BCG e successiva re-TURB, 10 sono stati restadiati a pT $\geq$ 2 o pT < 2 ma di estensione tale da rendere necessaria una cistectomia radicale immediata. Dei rimanenti 132 pazienti sottoposti a TURB e ciclo di instillazioni in mantenimento mensile, 55 (42%) hanno presentato neoplasia residua alla re-TURB (32 Cis, 47 T1G3, 3 T1G2, 1 T1G1, 4 Ta) [49] VL. In uno studio prospettico randomizzato, l'80% dei 74 pazienti sottoposti a ristadiatione endoscopica per pT1 alla prima TURB hanno presentato una neoplasia residua ad alto grado. In questo studio, il tasso di malattia residua alla re-TURB è apparso correlato al grado della neoplasia primaria in misura statisticamente significativa (5.8%, nel 38.2% e nel 62.5% dei casi G1, G2 e G3 rispettivamente)[69] L

Confrontando 215 pazienti consecutivi con neoplasia NMIAG provenienti dal MSKCC e sottoposti a ristadiatione endoscopica con 132 pazienti che avevano rifiutato volontariamente la re-TURB, Herr ha riportato una incidenza di recidive, e di progressioni a un follow up massimo di 3 anni, significativamente inferiore per i pazienti sottoposti a re-TURB (15% e 62% per le recidive e 6% e 35% per le progressioni, rispettivamente) [25] VL.

Analogamente, in un'altra analisi, più recente, del MSKCC la persistenza di neoplasia pT1 alla ristadiatione ha rappresentato un fattore prognostico di risposta alla immunoterapia topica con un hazard ratio di 1.6 [9] VL.

Lo studio osservazionale di Grimm confronta pazienti sottoposti e non sottoposti a ristadiatione endoscopica su base volontaria. A 5 anni, rispettivamente, il 63% dei pazienti sottoposti a ristadiatione e il 40% dei non trattati erano liberi da recidiva [68] VL. In uno studio prospettico randomizzato, di confronto tra 74 pazienti sottoposti a ristadiatione endoscopica con 68 non sottoposti a re-TURB, Divrik ha documentato un tasso di neoplasia residua pT1 ad alto grado nell'80% dei casi in entrambi i gruppi. Di interesse, in questo studio tutti i pazienti erano stati sottoposti a un ciclo di induzione con chemioterapico prima della rivalutazione endoscopica. A un follow up mediano di 32 mesi non è stata osservata nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale e nessuna differenza statisticamente significativa in termini di progressione di stadio (4% e 11%) nel confronto tra i due gruppi di pazienti, pur in presenza di un differente il tasso di recidiva (25% e 63%, rispettivamente) [69] L.

L'analisi di una serie retrospettiva del MSKCC su 805 pazienti con NMIAG, escludendo a priori i pazienti ristadiati a pT2, ha documentato una correlazione tra lo stadio (pT1 e pT<1) alla re-TURB e sopravvivenza libera da recidiva in soggetti trattati con immunoprofilassi (hazard ratio di 1.6)[9] (VL).

Un'analisi precedente su 710 pazienti della stessa serie aveva documentato un impatto non significativo in termini statistici sulla sopravvivenza libera da recidiva (HR: 1.3) ma significativo sulla progressione per stadio (HR: 6.9) della presenza di neoplasia pT1 alla ristadiatione [22] (VL).

In una serie retrospettiva di 90 cistectomie radicali, eseguite per neoplasia vescicale non muscolo invasiva presso il centro universitario di Seul, la resezione incompleta della lesione primaria è risultato un importante fattore prognostico di progressione [40] VL.

Nell'ambito di uno studio prospettico randomizzato di confronto tra resezione transuretrale standard e resezione transuretrale in fluorescenza in pazienti con neoplasia pT1 di alto grado il tasso di neoplasia residua alla ristadiatione è stato documentato nel 43% dei pazienti nel primo gruppo e nel 16% dei pazienti nel secondo gruppo, rispettivamente. Dopo terapia endovesicale con BCG in ciclo di induzione e ad un follow-up di 7 anni, il tempo libero da recidiva è risultato significativamente maggiore per i pazienti senza neoplasia residua alla re-TURB. Al contrario, nessuna differenza statisticamente significativa è stata nota in termini di progressione per stadio [7] L.

Non esiste evidenza scientifica circa il timing ottimale per l'esecuzione della ristadiatione endoscopica. La maggior parte degli Autori concorda circa l'esecuzione a 2 – 6 settimane dal primo intervento. Alla resezione della sede della lesione primaria viene spesso associato un set di biopsie random della vescica. **L'inclusione del mapping random in corso di re-TURB si assocerebbe ad un incremento del 20 – 40% di diagnosi di neoplasia residua** [9, 22, 25, 68, 69] VL

In uno studio retrospettivo su 340 uomini con diagnosi di neoplasia non muscolo invasiva della vescica sistematicamente sottoposti a re-TURB e mapping random in mucosa apparentemente sana e di uretra prostatica, solo la molteplicità della neoplasia primaria è risultata significativamente associata al coinvolgimento dell'uretra prostatica [28] VL. L'incidenza di coinvolgimento dell'uretra prostatica è valutabile intorno al 6% in casi di soggetti con neoplasia multifocale [42] VL. Il coinvolgimento dell'uretra prostatica documentato in corso di re-TURB è risultato un importante fattore prognostico negativo (sopravvivenza cancro specifica del 38% a 5 anni nei pazienti con uretra prostatica positiva e del 90% in pazienti con uretra prostatica negativa [29] VL. Anche il numero di biopsie vescicali positive per CIS rappresenterebbe un importante fattore prognostico negativo. In uno studio giapponese retrospettivo su 185 pazienti, solo i soggetti con 3 o più biopsie positive per CIS presentavano un rischio di progressione significativamente [47] VL.

RACCOMANDAZIONI

**Si
raccomanda
di eseguire
una
ristadiazione
endoscopica
(reTUR e
mapping
contestuale)**

Esistono evidenze cliniche di moderata o bassa qualità che attestano l'elevata probabilità di documentare neoplasia residua alla re-TURB nelle NMIAG anche quando la prima resezione sia stata condotta correttamente ed apparentemente in modo completo con un rischio globale minimo di sottostadiazione del 4%. Esistono evidenze di bassa qualità che la re-TURB possa impattare positivamente su risposta alla terapia topica, recidiva e progressione di malattia. L'orientamento è stato confermato in sede di Consensus Conference (87%) che ha anche suggerito l'esecuzione di un mapping contestuale (92%)

Nessuna evidenza esiste a riguardo del timing della ristadiazione endoscopica anche se la maggior parte degli autori suggerisce un intervallo di 4 – 8 settimane dal primo intervento.

5.6.2.2. Trattamento conservativo della neoplasia vescicale NMIAG

Il termine “trattamento conservativo” implica l'insieme delle procedure messe in atto per limitare l'impatto della malattia sulla quantità e possibilmente qualità di vita dell'ospite senza ricorrere alla cistectomia radicale o alla radioterapia come primo intervento.

In una analisi pooled dei dati su 7 trials clinici dell'EORTC su 2596 pazienti, almeno il 10.4% di tutti i casi di neoplasia non muscolo invasiva sono risultati compatibili con un alto grado. La presenza di Cis e il grado 3 sono i più potenti fattori predittivi di progressione a neoplasia muscolo invasiva con hazard ratio, rispetto ad assenza di CIS e grado 1 – 2, rispettivamente di 3.41 e 2.67 in una analisi multivariata. Il grado e il carcinoma in situ sono inoltre predittori significativi di recidiva ma con un effetto non ampio, pari rispettivamente a un hazard ratio di 1.19 e 1.17, e comunque inferiore all'influenza di altre variabili, quali per esempio recidività, numero, dimensioni del tumore e stadio clinico. E' importante notare che in 3 trials inclusi nella meta-analisi EORTC (30781, 30791 e 30863), esisteva un braccio di controllo trattato con placebo come terapia adiuvante, per un totale di 561 pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento a parte la resezione

transuretrale. Un solo trial, in cui sono stati reclutati 327 pazienti (12.6%) prevedeva l'utilizzo in un braccio del BCG (30845) [23] L.

Una metanalisi del 2000 della Cochrane Collaboration che includeva 6 trials randomizzati per un totale di 585 pazienti, 304 dei quali trattati con immunoterapia topica adiuvante, ha dimostrato la superiorità della resezione transuretrale seguita dalla terapia adiuvante con il BCG rispetto alla sola resezione transuretrale (54% di riduzione dell'incidenza di recidive). La odds ratio a 1 anno era 0.3. La stessa meta-analisi non ha potuto trarre alcuna conclusione rispetto alla progressione e alla sopravvivenza cancro specifica o globale [72] H.

In una metanalisi di 24 studi randomizzati su 4863 pazienti con un follow up mediano di 2.5 anni, la progressione a neoplasia in stadio clinico $T \geq 2$ o metastatica è stata documentata in 564 casi (9.8% trattati con immunoterapia adiuvante e 13.8% dei controlli senza alcun trattamento adiuvante). L'impatto dell'immunoterapia, pur risultando statisticamente significativo, è risultata tuttavia di ampiezza limitata determinando una riduzione del rischio di progressione del 27% (4% in termini assoluti) purché sottoposti anche a un ciclo di mantenimento con BCG indipendentemente dal ceppo di BCG utilizzato [70] H.

Una metanalisi pubblicata nel 2004 su 9 trials clinici randomizzati confronta 1277 soggetti trattati con BCG e 1133 con MMC. A un follow up mediano di 26 mesi, 7.67% dei pazienti nel primo gruppo e 9.44% del secondo era andanti in progressione (differenza non statisticamente significativa). Tuttavia, nel sottogruppo di 5 studi in cui era stato effettuato un mantenimento per almeno un anno, l'effetto del BCG era statisticamente significativo con un rischio relativo di progressione per i trattati di 0.7, 68/668 (10.1%) per il BCG contro 86/606 (14%) per MMC. [73] H. Sulla base del rischio di recidiva e progressione delle neoplasie di alto grado e del beneficio del BCG sulla recidiva e, ipotetico, sulla progressione, si raccomanda comunemente il BCG nel trattamento adiuvante delle NMIA [23, 70, 72, 73] L/H. Purtroppo, il vantaggio sulla progressione, almeno in base ai risultati di queste 2 metanalisi [70,73] H, è in termini assoluti non molto significativo, (4%), e soprattutto non si traduce in un vantaggio in termini di sopravvivenza causa specifica o globale [70]. La notevole eterogeneità degli studi inclusi nella metanalisi di Sylvester rappresenta il più importante fattore limitante per la verifica dell'effetto del BCG sulla progressione [70] H.

In uno studio prospettico randomizzato Nord europeo il tasso di progressione per stadio è risultato del 27% dopo MMC e del 19% dopo BCG con una sopravvivenza cancro specifica e una sopravvivenza globale sovrapponibili nei 2 gruppi nel follow up a 10 anni. Lo studio tuttavia, non fa riferimento all'eventuale ruolo della ristadiazione endoscopica [53] H.

Nello studio prospettico randomizzato di Friedrich et al. che ha confrontato l'efficacia della sola induzione con MMC con quella della sola induzione con BCG e con quella di induzione e mantenimento per 3 anni con MMC, la sopravvivenza libera da recidiva è risultata rispettivamente del 68.6%, 65.5% e 86.1% quindi significativamente migliore solo per i soggetti sottoposti al mantenimento a lungo termine con MMC. La scelta di non includere un braccio di mantenimento per il BCG ha limitato la rilevanza clinica dello studio [12] H.

Uno studio prospettico randomizzato di confronto tra BCG ed epirubicina in 168 pazienti con diagnosi di Cis primario, secondario o concomitante non ha evidenziato alcuna differenza nel tempo di progressione o di sopravvivenza a fronte di effetti collaterali

significativamente maggiori nel gruppo trattato con BCG. [58] H.

In una serie retrospettiva di 57 pazienti con neoplasia pT1 di alto grado consecutivi trattati con un ciclo adiuvante di BCG, 24 hanno riportato una recidiva al tempo medio di 16 mesi e 13 una progressione stadio T ≥ 2 (o M+) a un tempo medio di 33.5 mesi [59] VL.

A prescindere dai confronti diretti tra BCG e chemioterapici numerosi studi sia prospettici che retrospettivi, di bassa qualità bassa riportano tassi sovrapponibili di recidiva e tassi contrastanti di progressione in relazione ai diversi tipi di trattamento (BCG, MMC, Epirubicina, Gemcitabina). [41] [52] [47] [49] [39] [26] [17]

Schemi di induzione e mantenimento con il BCG

Nella metanalisi di Sylvester in 20 su 24 trials inclusi nello studio, è stata utilizzata una schedula di mantenimento dopo il ciclo di 4 – 6 settimane di induzione per un totale di 10 – 30 instillazioni somministrate in un periodo compreso tra 18 settimane a 3 anni [70] . In due metanalisi, nei pazienti non sottoposti a mantenimento con BCG non è stato possibile misurare alcun effetto significativo sulla progressione [70,73] H . In uno studio retrospettivo del gruppo di Quebec, 111 soggetti affetti da neoplasia di alto grado trattati con BCG sono stati suddivisi in 4 sottogruppi: 1) nessun mantenimento con BCG 2) 1 instillazione di mantenimento 2) 2 instillazioni di mantenimento 3) 3 o più instillazioni di mantenimento. In questo studio, l'impatto clinico del BCG è risultato statisticamente significativo solo per 3 o più instillazioni che rappresenterebbero quindi il numero minimo utile [45] VL. In una serie retrospettiva di 74 casi di neoplasia pT1 di alto grado, diagnosticati dal 1991 al 2001, 57 sono stati trattati con un ciclo adiuvante di BCG, successiva ristadiazione endoscopica e, per i positivi alla re-TURB, ulteriore ciclo di induzione. I casi negativi alla re-TURB hanno ricevuto un ciclo di mantenimento che consisteva di 3 instillazioni mensili al mese 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36. 24 avevano avuto una recidiva un tempo medio di 16 mesi e 13 avevano avuto una progressione stadio T ≥ 2 (o M+) a un tempo medio di 33.5 mesi. Il tasso di sopravvivenza specifica era 88% con tasso di cistectomie ritardate del 14% [59] VL.

E' possibile che l'effetto del BCG dipenda dall'età del paziente in ragione di una minore reattività immunitaria. In una serie retrospettiva del MSKCC su 805 soggetti trattati con resezione transuretrale e induzione con BCG dal 1984 al 2004, il fattore età ha mostrato un modesto impatto sul tasso di recidiva a 5 anni (73% nei pazienti con più di 70 anni e 63% nei pazienti con meno di 70 anni) [9] VL. Nell'ambito di un trial clinico di fase II in cui sono stati arruolati sia pazienti BCG naïve sia in fallimento dopo BCG, e sottoposti a regime di trattamento combinato con BCG dose ridotta e interferone alfa 2B, l'età ha rappresentato un significativo fattore predittivo di risposta clinica (i pazienti con più di 80 anni avevano probabilità maggiore di un fallimento terapeutico per un hazard ratio di 1.564) [21] L. L'analisi pooled di Sylvester, che include un trial di pazienti sottoposti a immunoterapia, al contrario, non ha evidenziato alcun effetto significativo dell'età su recidiva e progressione [23] L.

Uno studio prospettico randomizzato di un gruppo Cinese ha confrontato BCG a dose piena e 2 g di acido para aminometilbenzoico, BCG a metà dose e 2 g di acido para aminometilbenzoico, BCG a dose piena e 2 g di acido epsilon-aminocaproico, BCG a metà dose e 2 g di acido epsilon-aminocaproico, BCG a dose piena. Il tasso di recidiva a 2 anni era rispettivamente 10.6%, 11.1%, 10%, 9.3% e 31%. [2] L.

In uno studio prospettico randomizzato in una popolazione costituita da soggetti con

neoplasia vescicale pT1, sottoposti sistematicamente a ristadiatione, la somministrazione sequenziale di BCG e di mitomicina C, somministrata mediante trasporto attivo in gradiente di campo elettrico (EMDA), è risultata superiore al solo BCG nel follow-up mediano di 88 mesi, per tasso di recidiva (41.9% versus 57.9%) , tasso di progressione (9.3% vs 21.9%), sopravvivenza cancro specifica (5.6% versus 16.2%) e globale (21.5% versus 32.4%) La schedula prevedeva un mantenimento in ogni caso in cui si era ottenuta una risposta completa [24] M.

In un trial clinico di fase II sono stati utilizzati in combinazione su 51 pazienti BCG topico e bromopirimina orale. La sopravvivenza libera da recidiva era l'80% a 5 anni e quindi inferiore al valore atteso sconsigliando ulteriori valutazioni di questa associazione [55] VL. La somministrazione orale di 200 mg di fenretinide al giorno per 1 anno non ha cambiato il tasso di recidiva di neoplasia muscolo invasive anche di alto grado rispetto al placebo in uno studio prospettico randomizzato di buona qualità, incluso il sottogruppo trattato con il BCG [5] L.

La profilassi postoperatoria immediata con chemioterapico non sembra influenzare l'outcome dei pazienti trattati con BCG. In uno studio prospettico randomizzato, 80 pazienti sono stati trattati con instillazione immediata postoperatoria di epirubicina seguito da induzione con BCG e 81 sono stati trattati con sola induzione con il BCG. In questo studio non è stata notata alcuna differenza in termini di tasso di recidiva (57% versus 50%, a un follow up di circa 15 mesi) [46] M.

Si può ridurre la tossicità del BCG ?

Una metanalisi di 6 trial clinici randomizzati o quasi randomizzati che includeva 585 pazienti, di cui 304 trattati con BCG, la tossicità correlata all'immunoterapia consisteva principalmente di cistite, 67%, frequenza urinaria, 71%, ematuria 67%, febbre 25%. Sono descritte rare ma anche fatali complicanze come la sepsi da BCG [72] H. Nell'ambito di un trial clinico osservazionale in larga parte costituito da NMIAG, l'associazione BCG 1/3 di dose con 50 milioni di unità di interferone in 536 soggetti BCG naïve ha determinato un tasso di recidiva a 2 anni del 59% dimostrando la fattibilità della riduzione della dose. Nello stesso studio, è stato incluso un gruppo di pazienti intollerante al BCG trattato con 1/10 o in caso di ulteriori reazioni avverse a 1/30 di dose associata a 100 milioni di unità di interferone alfa. [18] VL. Uno studio retrospettivo di qualità molto bassa dimostra la fattibilità del trattamento con metà dose, 40 mg, del ceppo Tokyo 172 di BCG, in pazienti con Cis. Con un ciclo di induzione, la risposta completa di 43 pazienti è stata l'85%, la sopravvivenza libera da recidiva a 3 e 5 anni rispettivamente 72.4% e 62%. La presenza di sintomi irritativi vescicali o la piuria secondari al trattamento sono stati registrati in circa il 50% dei pazienti, l'ematuria macroscopica in circa il 20% e la febbre nel 10%. Nessuno dei soggetti ha dovuto interrompere il trattamento prima di terminarlo [57] VL. In una serie retrospettivo Giapponese costituita da 123 pazienti, il 95% aveva avuto almeno una complicanza conseguente al trattamento con BCG, ceppo Tokyo 172, e nel 50% dei casi era stato addirittura necessario approntare una terapia. L'analisi multivariata ha evidenziato che il rischio di complicanze correlate al trattamento con BCG era significativamente inferiore utilizzando metà dose 40 mg del ceppo Tokyo 172 di BCG [32] VL. Uno studio prospettico randomizzato con fattori detrimentalmente negativi (assenza di un disegno di studio e di una adeguata procedura di randomizzazione) in un gruppo di 155 pazienti con neoplasia NMIAG, utilizzando 81 o 27 mg di BCG, ceppo Connaught, a 5 anni non si documentano cambiamenti significativi del tasso di recidiva (38% versus 50%), del tasso

di sopravvivenza cancro specifica (85%), né del tasso di progressione (25%). Diminuisce invece significativamente l'incidenza delle complicanze nel gruppo trattato con un 1/3 di dose. La tossicità locale di grado 1 o 2 scende dal 50% al 37%, di grado 3 o 4 dal 19.5% al 11%. La tossicità sistemica dal 16% al 5% [27] L. Un trial clinico di un gruppo Indiano confronta 152 pazienti randomizzati a trattamento con 40, 80 e 120 mg di BCG del ceppo Dane 1331 modificato. A un follow up mediano di 36 mesi, il tasso di recidiva era intorno al 20% in ciascun gruppo. La tossicità era invece rispettivamente 30%, 41.7% e 70% [6] L. In una analisi retrospettiva sono confrontate due coorti storiche di 89 pazienti trattati con il 80 mg del ceppo Tokyo 172 di BCG dal 1998 al 2000 e 67 trattati con 40 mg dal 1996 al 2005. Il tasso di recidiva e progressione a un follow up mediano di 77 mesi erano analoghi nei 2 gruppi. La coorte trattata con BCG a metà dose aveva invece beneficiato di una incidenza di effetti collaterali, specialmente di grado 2 e 3, significativamente inferiore, 68% contro 39% [3] VL. Uno studio prospettico randomizzato di alta qualità di un gruppo Francese ha dimostrato che l'utilizzo dell'ofloxacina, 1 cpr da 200 mg 6 ore dopo la somministrazione del BCG e 1 cpr da 200 mg 10 - 12 ore dopo, non cambia l'efficacia ma riduce sensibilmente le complicanze [16] H. E' stato inoltre pubblicato uno studio osservazionale su 51 pazienti in cui era stata ridotto il tempo di esposizione alla soluzione contenente il BCG da 2 ore a 30 min in seguito al verificarsi di effetti collaterali locali alla prima o a una successiva somministrazione. Utilizzando un questionario autocompilato è stato possibile apprezzare una riduzione della incidenza della febbre, stranguria, urgenza e frequenza e tempo di ripristino di una condizione di normalità riducendo il tempo di esposizione. La frequenza e l'ematuria non ne erano invece influenzate. Nello studio si chiarisce che gli effetti oncologici di una ridotta esposizione non sono stati valutati [56] VL.

Trattamento “conservativo” dei pazienti in fallimento dopo BCG.

In una serie di 116 pazienti consecutivi, non sottoposti a ristadiatione endoscopica, in larga parte con neoplasia di alto grado, stadio cTa, cT1 o Cis, la somministrazione di 2 g di gemcitabina per via endovesicale, 1 volta alla settimana per 6 settimane, ha riportato un tasso di recidiva e di progressione a 1 anno pari a 25% e 6% rispettivamente [26] VL. Un fatto interessante è che la recidiva aveva interessato soltanto 15 su 40 pazienti (37.5%) refrattari al BCG inclusi nella popolazione di studio [26] VL. Un ulteriore studio ha dimostrato la fattibilità dell'utilizzo di gemcitabina, 2 g 2 volte alla settimana per 3 settimane consecutive, in pazienti refrattari al BCG. In 15 casi su 30 era stata ottenuta una risposta completa ma non duratura (12 recidive a un tempo mediano di 3.6 mesi) [20] VL. Una serie di 40 pazienti consecutivi, BCG refrattari, con neoplasia cTa-T1 di alto grado, sono stati sottoposti a resezione transuretrale e a una instillazione di 2 g di gemcitabina il giorno 1 e il giorno 3 di ogni settimana per 6 settimane. A un follow up mediano di 28 mesi, 14 pazienti (35%) sono recidivati. Nessun significativo evento avverso è stato segnalato durante il trattamento [48] VL.

In una serie di 91 pazienti, di cui ben 41 BCG refrattari, trattati con la combinazione di mitomicina C e ipertemia (Synergo), solo il 14.3% hanno documentato una recidiva a 1 anno e il 24.6% a 2 anni. In nessun caso era stata osservata una progressione di stadio o grado, pur essendo una popolazione costituita per lo più da casi di alto grado plurirecidivi [38] VL.

Esistono evidenze di alto livello che per ridurre il tasso di recidiva delle NMIAg è

utile una terapia topica adiuvante.

Esistono evidenze di alto livello (seppur talora contrastanti) che la terapia topica adiuvante con BCG è più efficace della chemioterapia intravesicale per ridurre il tasso di recidiva nell'ambito delle NMIAG.

Esistono evidenze di qualità molto bassa che l'età possa essere un fattore predittivo indipendente del tasso di recidiva nei pazienti trattati con BCG. In trials controllati l'età non sembra avere alcun effetto significativo.

Esistono evidenze di qualità bassa che si può ridurre la dose del BCG a 1/2 o a 1/3 riducendo gli effetti collaterali ma non l'efficacia. L'ofloxacin somministrata nel periodo immediatamente successivo l'instillazione con BCG riduce gli effetti collaterali senza ridurre l'efficacia. Evidenze di qualità molto bassa supportano l'associazione di immunostimolatori alla riduzione della dose del BCG o la riduzione del tempo di esposizione al BCG.

Schemi di induzione e mantenimento con i chemioterapici topici

Uno studio prospettico randomizzato di confronto tra epirubicina precoce postoperatoria e 19 instillazioni successive in 1 anno, versus epirubicina postoperatoria e 9 instillazioni successive in 1 anno, ha documentato una sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni significativamente più alta nel primo gruppo di trattamento (85.2% e 63.9%, rispettivamente) a fronte di una analoga tossicità [67] H. In una serie di 731 pazienti con neoplasia non muscolo invasiva, in larga parte di alto grado ma senza Cis, sono stati confrontate 3 schedule di epirubicina. La schedula del gruppo 1 prevedeva 9 instillazioni nell'arco di 6 mesi, incluso mantenimento e induzione a partire da 2 settimane dalla resezione endoscopica. La schedula del gruppo 2 includeva in più rispetto a quella del gruppo 1 una singola instillazione di epirubicina entro 48 h dalla resezione per un totale di 10 instillazioni in 6 mesi. La schedula del gruppo 3 aggiungeva rispetto a quella del gruppo 1, alcune instillazioni trimestrali per un totale di 11 instillazioni in 1 anno. Il tasso di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni era rispettivamente 44.4%, 42.7%, 45% e di sopravvivenza libera da recidiva 90%, 87.7%, 88.2%. [4]

In uno studio cumulativo multicentrico, la combinazione di mitomicina C e ipertermia endocavitaria a micro-onde si è documentata efficace nel trattamento di pazienti con neoplasia di alto grado pTa e pT1 dopo TURB completa. A un follow up mediano di 15 mesi il tasso di recidiva libero da malattia è risultato del 71% in assenza di progressioni o di mortalità cancro correlata. [44] L.

Incoraggianti risultati nella prevenzione delle recidive delle neoplasie non invasive ad alto grado mediante trattamento combinato di chemioterapia ed ipertermia endovesicale sono anche documentati dallo studio multicentrico europeo di van der Heijden in una serie di 91 pazienti, di cui ben 41 refrattari a trattamento con BCG. In questo studio, il tasso di recidive è risultato del 14.3% a 1 anno e del 24.6% a 2 anni di follow-up mediano. In nessun paziente è stata osservata una progressione di stadio o di grado, pur in presenza di una popolazione costituita prevalentemente di NMIAG plurirecidenti [38] L.

In uno studio prospettico randomizzato, la somministrazione sequenziale di BCG e di mitomicina C somministrata con metodica E.M.D.A. (trasporto attivo transparietale), è risultata superiore al solo BCG facendo registrare ad un follow up mediano di 88 mesi un tasso di recidiva del 41.9% versus 57.9% e un tasso di progressione 9.3% vs 21.9% per

il trattamento sequenziale e con solo BCG, rispettivamente. [24] M.

Esistono evidenze di alto livello che, specialmente per il BCG, è utile associare un ciclo di mantenimento, della durata di almeno 1 anno, al ciclo di induzione per ridurre il tasso di recidiva delle NMIAG Non è possibile dimostrare inequivocabilmente alcun effetto della terapia topica in generale su sopravvivenza libera da progressione, cancro specifica o per ogni causa rispetto alla sola resezione transuretrale

RACCOMANDAZIONI	
Si raccomanda un trattamento adiuvante con BCG dopo reTUR negativa. Si suggerisce di considerare un ulteriore trattamento conservativo in caso di fallimento del primo ciclo di BCG. Se la reTUR è positiva, si suggerisce di considerare come opzione terapeutica di prima istanza anche la cistectomia radicale.	Una terapia topica adiuvante con chemioterapia o BCG è in grado di ridurre il rischio di recidiva dopo TURB nelle NMIHG. La terapia con BCG è probabilmente più efficace della chemioterapia intravesicale nella prevenzione delle recidive. Esistono evidenze di moderata-bassa qualità circa l'utilità di associare al ciclo di induzione un ciclo di mantenimento di almeno 1 anno con BCG. Non è possibile dimostrare inequivocabilmente alcun effetto della terapia topica in generale su sopravvivenza libera da progressione, cancro specifica o globale rispetto alla sola TURB.
Si suggerisce un ulteriore tentativo di trattamento conservativo dopo fallimento del primo ciclo di BCG	La presenza di malattia residua alla ristadiatione T1, il coinvolgimento dell'uretra prostatica e la presenza di Cis multifocale sono associati a una prognosi peggiore in alcune serie retrospettive. In assenza di evidenze scientifiche è opinione prevalente della Consensus Conference (72%) che esista uno spazio per un ulteriore trattamento conservativo dopo fallimento del primo ciclo BCG

5.6.2.3. Trattamento radicale della neoplasia vescicale NMIAG

Cistectomia radicale

In una serie di 288 pazienti pubblicata da Shariat, appare evidente come l'outcome delle neoplasie vescicali in stadio clinico T <=1 sia strettamente dipendente dallo stadio patologico. Per il carcinoma in situ, la sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni è risultato dell' 82.6% in caso di pT0 – pTa alla cistectomia, del 74.3%, in caso di pTis e del 60.1% in caso di pT >=1 [19] VL. Masood in una serie di 21 cistectomie radicali effettuate in un periodo di 10 anni come trattamento primario di neoplasie stadio clinico T1 ad alto grado,

per 8 pazienti (38%) è stata documentata una sottostadiazione a pT ≥ 2 e una sopravvivenza cancro specifica variabile dal 92% per le forme monofocali senza Cis all'85% per quelle multifocali e/o con Cis concomitante [66] VL. D'altra parte, in una serie di cistectomie radicali effettuate per NMIAG refrattarie al BCG la sopravvivenza cancro specifica a 5 anni era il 79% [29] VL. Il Bladder Cancer Research Consortium, ha pubblicato i dati relativi a 167 casi di cistectomia radicale per neoplasie stadio clinico fino a T1 effettuati tra il 1984 e il 2004. Qui, la sopravvivenza libera da recidiva a 7 anni era del 59.9% e la sopravvivenza cancro specifica del 71% [60].

In un database pubblicato nel 2006 da Shariat, in 99 sottoposti a cistectomia radicale casi era presente solo Cis all'esame patologico definitivo ma 3 pazienti avevano metastasi nodali. La sopravvivenza cancro specifica è risultata del 95.8% a 3 anni, del 90.7% a 5 anni e del 97.5% a 7 anni. Solo la presenza di metastasi nodali ha rappresentato un fattore prognostico associato a recidiva e morte da cancro alla vescica [61] VL. In una serie di 713 cistectomie radicali effettuate dal 1984 al 2003 in più centri statunitensi e canadesi del Bladder Cancer Research Consortium, 105 pazienti sono stati riscontrati in stadio patologico pT1, 72 con Cis concomitante e 33 senza. La sopravvivenza a 3 e 7 anni libera da recidiva era 90% e 79% senza Cis concomitante, con Cis concomitante era rispettivamente 78 e 57%. La sopravvivenza a 3 e 7 anni cancro specifica 90% e 90 e con Cis concomitante scendeva a 88.5% e 70.5% [15] VL.

Confronto tra cistectomia precoce o ritardata

Uno studio retrospettivo di Türkölmez confronta due coorti di pazienti, una di 109 operati di cistectomia radicale per neoplasia pT2 alla diagnosi e una di 45 progrediti a pT2 dopo gestione conservativa di NMIAG. La sopravvivenza cancro specifica a 3 e 5 anni è stata del 72%, 62% e del 54%, 43% per i due gruppi, rispettivamente. Per i pazienti in assenza di metastasi linfonodali i tassi corrispondenti erano 72%, 64% e 56%, 39%. Lo studio non ha potuto documentare nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza nel confronto tra i due gruppi. [50] VL. In una serie pubblicata da Nieder e relativa a 313 pazienti sottoposti a cistectomia radicale dal 1992 al 2004 a Miami, 90 casi che erano stati già trattati ripetutamente con BCG. Al momento dell'intervento, 9 sono stati stadiati clinicamente come Ta, 33 T1, 20 Tis e 28 T2. All'esame patologico sono stati riscontrati 13 pT0, 4 pTa (4%), 7 pT1 (8%), 23 pTis (26%), 21 pT2 (23%), 13 pT3 (14%), 9 pT4 (10%) e ben 11 avevano metastasi ai linfonodi (12%). Il rischio di progressione a neoplasia pT ≥ 2 o pN+ era quindi del 59% per gli operati entro l'anno dalla terapia topica e del 36% per gli operati dopo l'anno e la sopravvivenza cancro specifica dell' 81% e 80% rispettivamente. [54] VL.

In una serie di pazienti con neoplasia vescicale micropapillare (per definizione di alto grado) di Kamat, in 12 pazienti sottoposti a cistectomia immediata si è riscontrata una minore incidenza di stadio patologico T ≥ 2 e positività linfonodale rispetto a 18 pazienti trattati solo alla progressione dopo BCG. [63] VL. Nel 2004 Schrier pubblica i risultati del confronto tra 74 pazienti sottoposti a cistectomia dal 1986 al 2000 per neoplasia cT2 dopo progressione e una coorte di 89 soggetti cT2 alla prima diagnosi e con stadio patologico analogo. La sopravvivenza cancro specifica a 3 anni è risultata del 37% per i pazienti con cistectomia dilazionata rispetto al 67% di quelli trattati con cistectomia precoce. La progressione a T2 dopo fallimento di BCG in questa serie, ha costituito un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza cancro specifica con un hazard ratio da 0.49 a 0.52 [43] VL.

Il dato è confermato anche da uno studio del MSKCC che confronta 60 pazienti NMIHG in progressione per stadio $T \geq 2$ nel corso del follow up con 65 sottoposti a cistectomia immediata di cui 34 riscontrati con una neoplasia $pT \geq 2$. A 5 anni l'incidenza cumulativa di progressione e di morte cancro specifica era 71% e 48% nel primo gruppo e 28% 31% nel secondo gruppo [13] VL.

In una serie di 78 cistectomie radicali consecutive dell'Università del Michigan eseguite per neoplasia $cT \leq 2$, la progressione da non invasivo ad invasivo, è risultato un fattore prognostico indipendente capace di aumentare di 1.6 volte il rischio di morte per ogni causa e 5.3 volte il rischio di morte cancro specifica a parità di stadio patologico definitivo [65] VL.

Analogamente, in una serie di 219 cistectomie radicali effettuate a Mainz in stadio $cT \leq 1$, 77 (35%) avevano uno stadio patologico $T \geq 2$. Il numero di resezioni transuretrali antecedenti la cistectomia e, ovviamente, l'up staging sono risultati gli unici fattori prognostici di metastasi linfonodali, indipendentemente dal tipo di terapia topica adottata, dal grado e dallo stadio clinico [33] VL.

Dall'analisi retrospettiva di 185 soggetti con diagnosi di Cis effettuata con 6 biopsie random di mucosa vescicale sana è risultato che solo i soggetti con 3 o più biopsie con Cis avevano un andamento significativamente peggiore con un hazard ratio di progressione di 2.8. Età, sesso, il tipo di Cis, primario, concomitante o secondario, il numero di resezioni endoscopiche non avevano influenzato la progressione. La sopravvivenza libera da progressione della intera popolazione è risultata 85% a 5 anni [47] VL. In uno studio condotto alla Columbia University di New York sono stati selezionati 105 casi di cistectomia radicale per neoplasia $cT \leq 1$ dal 1990 al 2005. Prima del 1998, 28 dei 38 pazienti eligibili (74%) sono stati sottoposti a cistectomia immediata, non preceduta da terapia topica contro 20 su 47 (43%) dopo il 1998. Il numero medio di cicli di instillazioni per paziente è risultato 0.53 prima del '98 e 1.2 dopo. La sopravvivenza cancro specifica nel primo gruppo a 5 anni era il 70% nel secondo gruppo il 40%. La differenza era statisticamente significativa [51] VL.

RACCOMANDAZIONI

In caso di fallimento del trattamento conservativo (recidiva di alto grado), si raccomanda la cistectomia radicale

Evidenze di basso livello su serie retrospettive evidenziano eccellenti risultati nel controllo della malattia a lungo termine in pazienti sottoposti a cistectomia radicale in stadio clinico $T \leq 1$.

Evidenze di basso livello su serie retrospettive evidenziano migliori risultati nel controllo della malattia a lungo termine in pazienti sottoposti a cistectomia radicale precoce rispetto alla cistectomia radicale dilazionata in pazienti in stadio clinico $T \leq 1$.

Esistono evidenze di qualità molto bassa che i pazienti con NMIAG trattati con cistectomia ritardata a parità di stadio clinico patologico abbiano una prognosi peggiore rispetto ai trattati con cistectomia ad una prima recidiva $pT \leq 1$.

5.6.2.4. Follow up endoscopico delle neoplasie vescicali NMIAG trattate conservativamente

Una analisi pooled di studi prospettici evidenzia che la cistoscopia a 3 mesi ha un valore prognostico notevole per quanto concerne la progressione, pari al grado elevato della neoplasia primaria e alla presenza di Cis. La stessa analisi e numerosi studi retrospettivi inclusi in questa linea guida dimostrano che nel contesto delle NMIAG è possibile avere una prima recidiva o progressione anche dopo tempi di remissione dalla prima diagnosi molto lunghi, rispettivamente sino a 7 e 11 anni [1,17,23,39]VL. Peraltro la stragrande maggioranza degli eventi si verificano nei primi 36 mesi. In considerazione di quanto detto sarebbe utile eseguire routinariamente una cistoscopia a 3 mesi e impostare un programma di controlli più intenso nei primi 3 anni ma che duri tutta la vita. Non esiste alcuna evidenza, neanche retrospettiva, sulla frequenza e il tipo di controlli da effettuare.

Diversi autori propongono per NMIAG una schedula con cistoscopia e citologia urinaria ogni 3 mesi i primi due anni, ogni 6 mesi il terzo e quarto anno, annuali dal quinto anno.

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce la cistoscopia almeno a 1 a mese dalla fine del trattamento con BCG, e, quando negativa, biopsie multiple di vescica sana.

Successivamente, si suggerisce cistoscopia e citologia urinaria ogni 3 mesi i primi due anni, ogni 6 mesi il terzo e quarto anno, annuali dal quinto anno.

In assenza di evidenze in letteratura, la commissione ritiene che sia utile eseguire un mapping vescicale al termine del ciclo di induzione con BCG nei pazienti con neoplasia di alto grado in quanto cistoscopia e citologia possono dare falsi negativi.

Esistono evidenze di livello basso che la cistoscopia a 3 mesi abbia un notevole significato prognostico. Nell'ambito delle NMIAG, la recidiva e la progressione possono avvenire a notevole distanza di tempo dall'esordio o dall'ultima recidiva.

Esistono evidenze di basso livello che la maggioranza degli eventi avvenga nei primi 3 anni suggerendo un follow up più stretto in questo periodo.

Bibliografia

- 1) Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M, Shapiro A. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Urol Oncol. 2008 VL
- 2) Pan CW, Shen ZJ, Ding GQ. The effect of intravesical instillation of antifibrinolytic agents on bacillus Calmette-Guérin treatment of superficial bladder cancer: a pilot study. J Urol. 2008 Apr;179(4):1307-11 L
- 3) Yoneyama T, Ohyama C, Imai A, Ishimura H, Hagsawa S, Iwabuchi I, Mori K, Kamimura N, Koie T, Yamato T, Suzuki T. Low-dose instillation therapy with bacille Calmette-Guérin Tokyo 172 strain after transurethral resection: historical cohort study. Urology. 2008 Jun;71(6):1161-5 VL

- 4) Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, Kums JJ, van Vierssen Trip OB, de Bruin MJ, Vergunst H, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2008 May;53(5):984-91. Epub 2007 Dec 27. G
- 5) Sabichi AL, Lerner SP, Atkinson EN, Grossman HB, Caraway NP, Dinney CP, Penson DE, Matin S, Kamat A, Pisters LL, Lin DW, Katz RL, Brenner DE, Hemstreet GP 3rd, Wargo M, Bleyer A, Sanders WH, Clifford JL, Parnes HL, Lippman SM. Phase III prevention trial of fenretinide in patients with resected non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Jan 1;14(1):224-9 L
- 6) Agrawal MS, Agrawal M, Bansal S, Agarwal M, Lavania P, Goyal J. The safety and efficacy of different doses of bacillus Calmette Guérin in superficial bladder transitional cell carcinoma. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1075-8. L
- 7) Denzinger S, Wieland WF, Otto W, Filbeck T, Knuechel R, Burger M. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. *BJU Int*. 2008 Mar;101(5):566-9. Epub 2007 Nov 5. L
- 8) Bajaj A, Sokhi H, Rajesh A. Intravenous urography for diagnosing synchronous upper-tract tumours in patients with newly diagnosed bladder carcinoma can be restricted to patients with high-risk superficial disease. *Clin Radiol*. 2007 Sep;62(9):854-7 VL
- 9) Herr HW. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin therapy. *Urology*. 2007 Jul;70(1):65-8. VL
- 10) Divrik RT, Sahin A, Altok M, Unlü N, Zorlu F. The frequency of hydronephrosis at initial diagnosis and its effect on recurrence and progression in patients with superficial bladder cancer. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):802-6 VL
- 11) Weiss C, Engehausen DG, Krause FS, Papadopoulos T, Dunst J, Sauer R, Rödel C. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 15;68(4):1072-80. VL
- 12) Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1123-29. H
- 13) Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, Dalbagni G. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1283-6 VL
- 14) Uchida A, Yonou H, Hayashi E, Iha K, Oda M, Miyazato M, Oshiro Y, Hokama S, Sugaya K, Ogawa Y. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: cost-effectiveness analysis. *Urology*. 2007 Feb;69(2):275-9 VL
- 15) Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *Eur Urol*. 2007 Jan;51(1):152-60 VL
- 16) Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P. The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multi-center study. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):935-9. H

- 17) Akagashi K, Tanda H, Kato S, Ohnishi S, Nakajima H, Nanbu A, Nitta T, Koroku M, Sato Y, Hanzawa T. Recurrence pattern for superficial bladder cancer. *Int J Urol*. 2006 Jun;13(6):686-91. VL
- 18) Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA; National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2006 Jul-Aug;24(4):344-8. VL
- 19) Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol*. 2007 Jan;51(1):137-49 VL
- 20) Dalbagni G, Russo P, Bochner B, Ben-Porat L, Sheinfeld J, Sogani P, Donat MS, Herr HW, Bajorin D. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2729-34. VL
- 21) Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, Konety BR. The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. *J Urol*. 2006 May;175(5):1634-9; discussion 1639-40. L
- 22) Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int*. 2006 Jun;97(6):1194-8. Epub 2006 Mar 23. VL
- 23) Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466-5; discussion 475-7 L
- 24) Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, Attisani F, De Carolis A, Capelli G, Vespasiani G, Stephen RL. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jan;7(1):43-51. G
- 25) Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2134-7. VL
- 26) Bartoletti R, Cai T, Gacci M, Giubilei G, Viggiani F, Santelli G, Repetti F, Nerozzi S, Ghezzi P, Sisani M; TUR (Toscana Urologia) Group. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study. *Urology*. 2005 Oct;66(4):726-31. VL
- 27) Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, Molina JR, Collado AG, Flores N, Isorna S, Pertusa C, Rabadán M, Astobieta A, Camacho JE, Arribas S, Madero R; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242-7 L
- 28) Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2005 Nov;48(5):760-3. VL
- 29) Huguet J, Crego M, Sabaté S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*. 2005 Jul;48(1):53-9 VL

- 30) Cheng CW, Chan SF, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Cheung HY, Chan SY, Wong WS, Lai FM, To KF, Li ML. Twelve-year follow up of a randomized prospective trial comparing bacillus Calmette-Guerin and epirubicin as adjuvant therapy in superficial bladder cancer. *Int J Urol*. 2005 May;12(5):449-55. L
- 31) Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, Novara G, Galfano A, Artibani W. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):786-90. VL
- 32) Koga H, Kuroda M, Kudo S, Yamaguchi A, Usami M, Suzuki T, Naito S. Adverse drug reactions of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation and risk factors of the development of adverse drug reactions in superficial cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Int J Urol*. 2005 Feb;12(2):145-51 VL
- 33) Wiesner C, Pfitzenmaier J, Faldum A, Gillitzer R, Melchior SW, Thüroff JW. Lymph node metastases in non-muscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy. *BJU Int*. 2005 Feb;95(3):301-5 VL
- 34) Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int*. 2004 Dec;94(9):1258-62 VL
- 35) Hassan JM, Cookson MS, Smith JA Jr, Johnson DL, Chang SS. Outcomes in patients with pathological carcinoma in situ only disease at radical cystectomy. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):882-4 VL
- 36) Mitsumori K, Tsuchiya N, Habuchi T, Li Z, Akao T, Ohyama C, Sato K, Kato T. Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. *BJU Int*. 2004 Aug;94(3):317-21. L
- 37) Bianco FJ Jr, Justa D, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP Jr. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2004 Jul-Aug;22(4):290-4. VL
- 38) van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, Colombo R, Naspro R, Pavone M, Baniel J, Hasner F, Witjes JA. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2004 Jul;46(1):65-71 VL
- 39) Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol*. 2004 Jun;45(6):730-5 VL
- 40) Lee SE, Jeong IG, Ku JH, Kwak C, Lee E, Jeong JS. Impact of transurethral resection of bladder tumor: analysis of cystectomy specimens to evaluate for residual tumor. *Urology*. 2004 May;63(5):873-7 VL
- 41) Cheng CW, Chan SF, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Cheung HY, Chan SY, Wong WS, Lai FM, Li ML. 15-year experience on intravesical therapy of T1G3 urinary bladder cancer: a conservative approach. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Apr;34(4):202-5. VL
- 42) Canda AE, Tuzel E, Mungan MU, Yorukoglu K, Kirkali Z. Conservative management of mucosal prostatic urethral involvement in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2004 Apr;45(4):465-9 VL

- 43) Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol.* 2004 Mar;45(3):292-6 VL
- 44) Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, Witjes JA, van der Heijden AG, Naspro R, Colombo R. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology.* 2004 Mar;63(3):466-71. L
- 45) Decobert M, LaRue H, Harel F, Meyer F, Fradet Y, Lacombe L. Maintenance bacillus Calmette-Guérin in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: how much is enough? *Cancer.* 2008 Aug 15;113(4):710-6 VL
- 46) Cai T, Nesi G, Tinacci G, Zini E, Mondaini N, Boddi V, Mazzoli S, Bartoletti R. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette-Guerin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):110-5. G
- 47) Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol.* 2008 Apr;15(4):309-13. VL
- 48) Gunelli R, Bercovich E, Nanni O, Ballardini M, Frassinetti GL, Giovannini N, Fiori M, asquini E, Ulivi P, Pappagallo GL, Silvestrini R, Zoli W. Activity of endovesical gemcitabine in BCG-refractory bladder cancer patients: a translational study. *Br J Cancer.* 2007 Dec 3;97(11):1499-504 VL
- 49) Denzinger S, Otto W, Fritsche HM, Roessler W, Wieland WF, Hartmann A, Burger M. Bladder sparing approach for initial T1G3 bladder cancer: Do multifocality, size of tumor or concomitant carcinoma in situ matter? A long-term analysis of 132 patients. *Int J Urol.* 2007 Nov;14(11):995-9 VL
- 50) Türkölmez K, Tokgöz H, Reşorlu B, Köse K, Bedük Y. Muscle-invasive bladder cancer: predictive factors and prognostic difference between primary and progressive tumors. *Urology.* 2007 Sep;70(3):477-81 VL
- 51) Lambert EH, Pierorazio PM, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM, Poon S. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy. *BJU Int.* 2007 Jul;100(1):33-6.
- 52) Margel D, Tal R, Golan S, Kedar D, Engelstein D, Baniel J. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Urology.* 2007 Jan;69(1):78-82. VL
- 53) Gårdmark T, Jahnson S, Wahlquist R, Wijkström H, Malmström PU. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guérin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int.* 2007 Apr;99(4):817-20. Epub 2007 Jan 22. H
- 54) Nieder AM, Simon MA, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS. Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guérin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation. *Urology.* 2006 Apr;67(4):737-4 VL
- 55) Sarosdy MF, Tangen CM, Weiss GR, Nestok BR, Benson MC, Schellhammer PF, Sagalowsky AI, Wood DP Jr, Crawford ED. A phase II clinical trial of oral bropiramine in combination with intravesical bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder: a Southwest Oncology Group Study. *Urol Oncol.* 2005 Nov-Dec;23(6):386-9 VL

- 56) Andius P, Fehrling M, Holmäng S. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int.* 2005 Dec;96(9):1290-3 VL
- 57) Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Takayama T, Ito T, Maruyama S, Hadano S, Nagae H. Long-term outcome of a low-dose intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the bladder: results after six successive instillations of 40 mg BCG. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Jul;35(7):395-9 VL
- 58) de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, Landsoght KE, Carpentier P; European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol.* 2005 Feb;173(2):405-9 H
- 59) Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. *BJU Int.* 2004 Jan;93(1):60-3. Peyromaure [author] *BJU Int [Journal]* VL
- 60) Gupta A, Lotan Y, Bastian PJ, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Raj GV, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Shariat SF; Bladder Cancer Research Consortium. Outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy. *Urology.* 2008 Feb;71(2):302-7. VL
- 61) Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Lotan Y. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology.* 2006 Sep;68(3):538-42 VL
- 62) Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, Dunst J, Sauer R, Rödel C. radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol.* 2006 May 20;24(15):2318-24. VL
- 63) Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):881-5 VL
- 64) Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LM, Hart AA, Horenblas S. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience. *Eur Urol.* 2005 Aug;48(2):239-45 VL
- 65) Hollenbeck BK, Miller DC, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The effects of stage divergence on survival after radical cystectomy for urothelial cancer. *Urol Oncol.* 2005 Mar-Apr;23(2):77-81. VL
- 66) Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(1):41-4 VL
- 67) Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, Osada Y, Tsuneyoshi M, Naito S. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):153-7 H
- 68) Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):433-7. L

- 69) Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006 May;175(5):1641-4. L
- 70) Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):1964-70. H
- 71) Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Coles B, Mason M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003231 H
- 72) Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001986. H
- 73) Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004 Apr;63(4):682-6; discussion 686-7. H

5.6.3. Neoplasia di alto grado muscolo invasiva: secondo trattamento

5.6.3.1. La Cistectomia

La cistectomia radicale standard prevede un accesso laparotomico. Nell'uomo comprende l'asportazione di vescica, prostata, vescicole seminali, deferenti e linfonodi pelvici. Nella donna si asportano vescica, utero, annessi, parete anteriore della vagina e linfonodi pelvici. Dovrebbe essere contestuale l'asportazione dell'uraco

I dati di serie storiche di pazienti in stadio $cT \geq 2$ operati e non operati dimostrano un vantaggio di sopravvivenza non indifferente a favore dei primi [1 – 10] (VL) Pur essendo una evidenza di qualità molto bassa l'entità numerica delle casistiche, la notevole ampiezza dell'effetto favorevole e la prova del tempo consentono di affermare che la cistectomia radicale rappresenta oggi il trattamento standard del cancro della vescica muscolo invasivo. Alla motivazione oncologica ad eseguire la cistectomia radicale si affianca la palliazione dei sintomi e dei segni del cancro alla vescica localmente invasive [1 – 10] (VL)

La cistectomia parziale non offre le medesime garanzie (vedi sotto) e non sembra offrire risultati migliori della semplice resezione endoscopica purchè completa.

Si può quindi affermare che la cistectomia radicale è il trattamento standard del carcinoma muscolo invasivo senza metastasi a distanza (VL)

Standards minimi chirurgici della cistectomia radicale

Mortalità perioperatoria

Nelle serie di pazienti operati prima degli anni 90 la mortalità operatoria varia dal 2 al 4% [2 - 5]. Casistiche più aggiornate, degli anni 90 o della decade attuale, riportano una mortalità che varia da 0.3 a 2%. [7 - 10] In sintesi la mortalità della cistectomia radicale è storicamente inferiore al 4%. Nelle serie relative alla penultima e alla attuale decade è inferiore al 2% (VL)

Complicanze e reintervento

In generale il tasso di complicanze perioperatorie è del 30% ma solo il 5% sono potenzialmente mortali e sono prevalentemente di tipo cardiovascolare e/o settiche [2, 5, 6, 8, 10, 11]. Il tasso di revisione chirurgica nelle serie più recenti varia da 2.3% a 17% [7, 8, 10, 11]

L'incidenza di complicanze perioperatorie è stabilmente uguale o inferiore al 30% nelle serie più o meno recenti, il tasso di re intervento è uguale o inferiore al 15% (VL)

Margini chirurgici

Il report patologico dovrebbe includere lo stato dei margini ureterali, uretrali e dei tessuti molli perivescicali [12] (VL). Herr riporta una casistica multicentrica di 1029 pa-

zienti operati nel 2001 – 2002 dove 71 casi (6.5%) avevano i margini chirurgici positivi. In generale ogni centro aveva una incidenza di margini inferiore al 10%; considerando solo i casi T3 e T4 inferiore al 15% e per le cistectomie di salvataggio inferiore al 20% [13](VL). Nella serie di Cheng su 218 pazienti soltanto 8 avevano margini chirurgici positivi, il 4% [14] (VL). In una serie più limitata ma di soli T3 l'incidenza scendeva a soli 3 casi su 129 pazienti, il 2% [15] (VL).

Il tasso di margini positivi è stabilmente inferiore al 15% nei casi con neoplasia localmente avanzata. Nei casi con neoplasia organo confinata è inferiore al 5% (VL)

La linfadenectomia

La probabilità di avere un linfonodo positivo in 6 serie con almeno 1000 pazienti sottoposti a cistectomie radicale e linfadenectomia pubblicate dal 2001 al 2008 varia tra il 16 e il 24% [5,10,13,16,17,18] (VL). Questa percentuale non si può considerare trascurabile dato l'impatto sulla prognosi della positività linfonodale [4,5,9,14,15,16,17,18] (VL). Quindi, se non altro a scopo di stadiazione, per formulare una prognosi corretta, la linfadenectomia DEVE far parte della cistectomia radicale quando è eseguita con intento curativo e non esclusivamente palliativo (VL). UNA CISTECTOMIA SENZA LINFOADENECTOMIA DEV'ESSERE DEFINITA "TOTALE" E NON "RADICALE".

Studi autoptici dimostrano che nei pazienti con neoplasia vescicale avanzata i linfonodi pelvici e/o retroperitoneali possono essere l'unica localizzazione di malattia extravesicale [19] (VL). Coorti storiche di pazienti sottoposti a cistectomia radicale con o senza linfadenectomia avevano evidenziato un aumento delle recidive locali e una ridotta sopravvivenza nel secondo gruppo [20] (VL). Inoltre è già evidente dagli anni 60 che una proporzione di pazienti operati di cistectomia radicale e linfadenectomia pelvica, con metastasi nodali all'esame patologico, sopravvivono a lungo termine senza recidiva in assenza di terapia adiuvante [21] (VL). In serie più recenti, la proporzione di soggetti con metastasi nodali lungo sopravviventi è circa 1/3 se la/e metastasi nodale/i è associata a una neoplasia organo confinato e circa 1/4 - 1/8 se la/e metastasi nodale/i è associata a neoplasia extravesicale. La prognosi peggiora significativamente quando più di 4 – 6 linfonodi sono coinvolti o una densità di linfonodi positivi superiore al 20% è presente all'esame patologico [5,18,22, 23,24,25] (VL).

In sintesi una significativa proporzione di pazienti con un carico di metastasi nodali limitato sottoposto a linfadenectomia e cistectomia radicale sopravvive a lungo termine senza progressione anche in assenza di terapia adiuvante (VL).

In un report multicentrico di 1091 casi operati da 16 chirurghi con elevata esperienza il numero mediano di linfonodi rimossi era 11 [13](VL). In un report di 731 pazienti sottoposto a cistectomia radicale e linfadenectomia, la probabilità di avere una metastasi nodale passa dal 10% della probabilità massima all'80% quando 15 – 30 linfonodi sono rimossi. Sopra i 30 linfonodi il vantaggio in termini di detection rate raggiunge praticamente un plateau [26]. In una serie di 1260 pazienti con almeno 1 linfonodo positivo all'esame patologico la rimozione di più di 10 nodi ha determinato un incremento di sopravvivenza (hazard ratio 0.52) che si è dimostrato consistente per una densità nodale (linfonodi positivi/linfonodi rimossi) di 12.5% o meno [18] (VL). Analogamente, in una serie di 146 pazienti, è stato osservato un vantaggio di sopravvivenza quando erano rimossi più di 13 nodi nei 25 pazienti con ripetizioni nodali. Il vantaggio era più consistente se 4 o meno linfonodi erano positivi [27](VL). In una serie di 1923 pazienti, i casi con 0 – 3 linfonodi esaminati all'esame patologico avevano un rischio di morte per cancro alla vescica signi-

ficativamente maggiore rispetto ai soggetti con più di 3 linfonodi esaminati con un hazard ratio che varia da 0.48 per 20 o più linfonodi esaminati a 0.52 per 4 – 6 linfonodi esaminati [28] (VL). In una serie di 948 pazienti il numero di linfonodi rimossi era un predittore indipendente di sopravvivenza. L'effetto sul rischio di morte è stato osservato nei 738 pazienti con linfonodi negativi (hazard ratio 0.959 per addizionale linfonodo rimosso) e nei 207 con linfonodi positivi (hazard ratio 0.978 per linfonodo rimosso). Nella serie non è stato possibile individuare un numero minimo o massimo di linfonodi per cui il beneficio inizia e finiva di essere significativo [16] (VL).

Esistono quindi evidenze di qualità molto bassa che la linfadenectomia determini un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti con linfonodi positivi ma anche negativi e che tale vantaggio sia correlato al numero di linfonodi rimossi. Non è possibile definire con certezza un numero minimo di linfonodi da rimuovere, vista anche la variabilità individuale, ma basandosi su report patologici di centri ad alta esperienza e sulla stratificazione della sopravvivenza in base al numero dei linfonodi delle diverse casistiche sembra ragionevole che almeno 10 - 15 linfonodi debbano essere presenti all'esame patologico definitivo (VL).

Esistono diversi studi di mappaggio delle metastasi linfonodali nel cancro alla vescica. Nella serie di Leissner sono stati riportati i risultati di 290 cistectomie radicali consecutive associate a linfadenectomia in cui sono state inclusi linfonodi otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali, iliaci comuni, periaortici, paracavali e inteaaortocavali sino all'emergenza della arteria mesenterica inferiore. L'incidenza di linfonodi positivi è risultata dal 27.9%. In totale sono state evidenziate 599 metastasi linfonodali. Sono stati identificati 3 livelli di linfadenectomia. Il livello I, iliaci interni, esterni ed otturatori, il livello II presacrali e iliaci comuni e livello III periaortici, pericavali e paracavali. L'incidenza di metastasi linfonodali per ciascuna di queste sedi è stata rispettivamente 21%, 18.6% e 6.6%. In 20 dei 290 pazienti (6.9%) le metastasi erano esclusivamente localizzate al livello I, in 20 (6.9%) esclusivamente al livello II ma, fatto interessante, metastasi isolate al livello III (skip metastasis) non sono mai state trovate. La probabilità di metastasi al livello II e III con almeno una metastasi al livello I era rispettivamente 57% e 31%. La probabilità di metastasi al livello III con almeno una metastasi al livello II era il 35%. Metastasi al livello III sono state identificate quando almeno 9 linfonodi erano positivi al livello II [29] (VL). Abol Enein riporta i risultati di una serie di 200 cistectomie radicali e linfadenectomia con template analogo a quello descritto da Leissner e giunge a conclusioni analoghe. L'incidenza di casi con linfonodi positivi era 48/200 (24%). La positività linfonodale era bilaterale in 19 pazienti (39.6%) In tutti i casi in cui erano coinvolti linfonodi al di sopra della regione endopelvica (iliaci interni e otturatori) era coinvolta la stessa regione endopelvica eccetto un singolo caso con una metastasi singola a linfonodi iliaci esterni [30] (VL). Vazina riporta una incidenza di metastasi nodali nel 24.4% di 176 soggetti trattati con cistectomia radicale e linfadenectomia estesa. Tutti i soggetti con almeno una metastasi della regione presacrale o iliaca comune o al di sopra della biforcazione aortica avevano contestualmente almeno una metastasi a livello pelvico o perivescicale, eccetto un singolo caso [31] (VL). Nella serie di 144 casi di Bochner, l'incidenza di linfonodi positivi era il 21.5%. 56 pazienti erano stati sottoposti a linfadenectomia delle stazioni otturatoria, iliaca esterne, interne e comune e 88 estesa a linfonodi presacrali, paracavali, paraortici e inteaaortocavali. Anche in questa serie il coinvolgimento dei linfonodi al di sopra del template limitato avveniva per l'8% dei casi e mai isolatamente [32] (VL). Nelle serie di Steven, l'incidenza di linfonodi positivi era di 64 su 336 (20%). Dei 63, 22 pazienti (34%) avevano metastasi ai linfonodi presacrali, iliaci comuni o al di sopra della biforcazione iliaca. Solo in 6 dei 22 casi non

erano presenti contestualmente metastasi a livello della pelvi [25] (VL). Dalla comparazione di 2 coorti di pazienti sottoposti a cistectomia radicale con linfadenectomia limitata in un centro e estesa in altro risulta che l'incidenza di linfonodi positivi è del 13% nel primo centro e del 26% nel secondo. La sopravvivenza libera da recidiva era il 7% nel primo gruppo e del 35% nel secondo gruppo. E' stata notata una differenza di sopravvivenza di circa il 10% e di circa del 30% nei pazienti con neoplasia organo confinata o extravescicale e senza linfonodi metastatici [33] (VL). In tutte e in altre serie esaminate l'estensione del template determina un incremento del numero di linfonodi esaminati ma la correlazione tra linfonodi esaminati è debolmente positiva [25, 30, 34] o non esiste (VL). Inoltre, data la possibilità di un beneficio di sopravvivenza nei soggetti con un numero maggior di linfonodi rimossi, la linfadenectomia estesa ha un potenziale effetto terapeutico oltre che di stadiazione [16, 18, 33]. Infine ricordiamo che la prognosi è anche potenzialmente condizionata dall'estensione extracapsulare della malattia linfonodale come fattore prognostico indipendente [35](VL).

La probabilità di ripetizioni a livello delle stazioni presacrale, iliaca comune, periaortica, paracavale e interaortocavale sino all'emergenza della arteria mesenterica inferiore è circa il 20% in pazienti con metastasi nodali documentate. Pertanto, ai fini di una stadiazione corretta e di un potenziale beneficio terapeutico, è utile estendere la linfadenectomia a tali sedi. (VL)

Se è possibile escludere con certezza nel corso dell'intervento la presenza di metastasi alla regione iliaca interne, esterna, otturatoria o perivescicale è di dubbio beneficio la linfadenectomia estesa dato che la presenza di metastasi isolate (skip metastases) al di sopra della pelvi è anedottica (VL)

Il controllo oncologico

In assenza di trials randomizzati, il controllo oncologico della cistectomia radicale è quantificabile attraverso importanti casistiche mono e multistituzionali [17, 36-43] (VL). In generale, la probabilità di sopravvivenza libera da recidiva a 10 anni dopo cistectomia radicale e linfadenectomia è intorno al 50% e in caso di neoplasia organo confinata senza metastasi linfonodali è compresa tra 70% e 80% [17, 36-43] (VL). La sopravvivenza è infatti stadio e grado dipendente. Nello studio condotto dal Bladder Cancer Research Consortium [36](VL). su 958 pazienti la 5y-Bladder Cancer-Specific Survival era 85.9% per lo stadio pT1, 78.9% per lo stadio pT2, 47.7% per lo stadio pT3, 31% per lo stadio pT4; nello studio di Hautman [37] (VL) era 90,6% per lo stadio pTis/pTa/pT1, 75,6% per lo stadio pT2a/b, 57,9% per lo stadio pT3a/b e 39,8% per lo stadio pT4a7b su 788 pazienti.

Il coinvolgimento dei linfonodi determina un drastico peggioramento della prognosi come variabile indipendente all'analisi multivariata. La sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni nei casi pN0 è del 74.8% nello studio di Hautmann e del 65.5% a 7 anni nello studio di Shariat; per lo stadio pN+ rispettivamente del 20.9% e del 21.6%. L'incidenza delle neoplasie pN+ è direttamente correlata allo stadio (pTa: 0%--> pT4 >50%). Relativamente al grado della neoplasia, la sopravvivenza libera da malattia a 10 anni per i tumori di grado 1 è del 100%, per i tumori di grado 2 del 53% e per i tumori di grado 3 del 50% [36] (VL).

Diversi autori hanno proposto di stratificare i pazienti per classi di rischio omogenee al fine di rendere possibile la comparazione dei risultati clinici [5, 36, 38] (VL). A questi si aggiunge la proposta dell'International Bladder Cancer Nomogram Consortium di un nomogramma postoperatorio per la predizione del rischio di recidiva [39] (VL).

La maggior parte delle serie chirurgiche considerano i seguenti sottogruppi:

- pT0, pTa, pT1, pTis, pT2: malattia organo-confinata pN0
- >pT2: malattia extra-vescicale pN0
- ogni pT pN+

La sopravvivenza cancro-specifica a 10 anni per il primo gruppo è rispettivamente del 78% e per il secondo gruppo del 50% per il terzo gruppo del 25,5% [36] (VL).

In sintesi, il controllo oncologico dopo cistectomia radicale e linfadenectomia è eccellente. La sopravvivenza libera da recidiva raggiunge il 50% a 10 anni nelle serie più recenti (VL)

Il timing per la cistectomia radicale

Non vi sono evidenze scientifiche a supporto dell'ipotesi che un ritardo nella terapia chirurgica > 3 mesi dalla diagnosi di neoplasia mioinvasiva rappresenti un fattore prognostico negativo con aumento del rischio di progressione locale e sistemica [44 - 47] (VL).

L'asportazione o il risparmio dell'uretra

...nell'uomo

Il coinvolgimento uretrale da neoplasia transizionale dopo cistectomia radicale può essere sincro o metacrono. Quest'ultimo può essere la conseguenza di una neoplasia misconosciuta al momento della cistectomia, la crescita di tumore da un margine positivo, una recidiva derivante da impianto di tumore durante la manipolazione chirurgica o una neoplasia insorta de novo dall'urotelio uretrale rimanente. L'incidenza di recidiva uretrale dopo cistectomia radicale è ampiamente variabile nelle diverse serie riportate in letteratura. Varia tra 0.7e 18% ma può essere ragionevolmente stimata attorno al 8% a 5 anni [48 - 53] (VL). Freeman in una casistica di 436 cistectomie radicali ha evidenziato un tasso di recidive uretrali pari al 6% a 5 anni in pazienti senza coinvolgimento dell'uretra prostatica, del 15% in pazienti con coinvolgimento superficiale e del 21% in pazienti con coinvolgimento dello stroma [50] (VL). Nella serie di 768 pazienti di Stein la probabilità di recidiva uretrale a 5 anni è del 5% senza coinvolgimento della prostata e sale al 12% e al 18% con interessamento superficiale o profondo della prostata [51](VL). In sostanza il principale fattore di rischio per recidiva uretrale è il coinvolgimento dell'uretra prostatica, specialmente in caso di invasione dello stroma prostatico in relazione proprio alla possibilità di residua neoplasia sul versante distale dell'uretra. Nelle stesse serie infatti, la derivazione ortotopica sembrerebbe essere un fattore indipendente in grado di ridurre l'incidenza della recidiva uretrale. Ciò avviene probabilmente in virtù di una migliore selezione dei pazienti mediante una stadiazione clinica più accurata [50, 51] (VL). A questo proposito, Lebreton ha confrontato la capacità predittiva di recidiva uretrale in 118 pazienti a 10 anni di follow up delle biopsie preoperatorie latero montanali e del margine uretrale negativo al congelatore. Basandosi solo sull'esame al congelatore intraoperatorio negativo, non ha evidenziato recidive uretrali nonostante alcuni pazienti avessero biopsie latero montali positive [52] (VL). L'utilità dell'approccio con esame estemporaneo del margine uretrale è stato confermato recentemente in una serie di 252 pazienti sottoposti a biopsia transuretrale preoperatoria e esame al congelatore del margine uretrale. Le due metodiche

avevano un valore predittivo negativo rispetto al margine all'esame definitivo rispettivamente del 99.4% e 100%. Nella serie la positività del margine uretrale all'esame definitivo è stata del 1.1% e il tasso di recidiva uretrale del 0.7% [53] (VL). Se è possibile conservare l'uretra con ragionevole sicurezza nei casi con esame del margine uretrale negativo [50-53] (VL), d'altra parte l'impatto del timing di una eventuale uretrectomia, 1) contestuale alla cistectomia 2) differita dopo l'esame patologico definitivo o 3) per una recidiva uretrale non sembra significativo. Confrontando una coorte di 57 pazienti sottoposti a cistoprostatectomia e uretrectomia immediata e 19 a uretrectomia differita per la presenza di un margine positivo o di cancro uretrale all'esame definitivo non è stata notata alcuna differenza significativa in termini di morbidità e sopravvivenza cancro specifica [54] (VL). Non è stato inoltre possibile osservare una differenza statisticamente significativa di sopravvivenza in 92 pazienti sottoposti a uretrectomia per recidiva uretrale contro 103 sottoposti a uretrectomia contestuale alla cistectomia o differita per un margine positivo all'esame intraoperatorio [55] (VL).

La recidiva uretrale ha come fattore di rischio il coinvolgimento della prostata da parte del cancro alla vescica in conseguenza dell'alto rischio di neoplasia residua sul versante distale dell'uretra. L'esame intraoperatorio del margine uretrale è un ottimo predittore di margine patologico definitivo negativo e sembra garantire una minore incidenza di recidiva uretrale [50 - 53] (VL)

L'uretrectomia profilattica (immediata o differita alla lettura dell'esame patologico definitivo) rispetto all'uretrectomia in caso di recidiva uretrale non sembra determinare un vantaggio significativo di sopravvivenza [54, 55] (VL)

...nella donna

Stenzl ha rivisto una serie di 356 pazienti operate per neoplasia vescicale dal 1973 al 1992. Il follow up mediano è di 5.5 anni. Considerando l'insieme delle neoplasie sincrone e metacrone si ha una mappa di 1210 localizzazioni tumorali. Solo 7 pazienti su 356 avevano un coinvolgimento uretrale. In ogni caso era presente contemporaneamente neoplasia sul collo vescicale [56] (VL). Chen ha eseguito una revisione anatomopatologica di 115 casi provenienti da pazienti operate di cistectomia radicale per carcinoma vescicale uroteliale dal 1985 al 1995 e ha correlato i risultati al coinvolgimento uretrale secondario verificatosi in 9 pazienti (8%). L'unico fattore di rischio, in analisi multivariata, per recidiva uretrale è risultato essere il coinvolgimento del collo vescicale, sebbene vi fossero 2 casi di recidiva uretrale senza coinvolgimento del collo vescicale [57] (VL). Ali-El-Dein del gruppo di Mansoura ha pubblicato uno studio prospettico sulla recidiva uretrale nella donna. Dal 1995 al 2001 sono state operate di cistectomia radicale 239 donne. In assenza di linfadenopatie pelviche evidenziate alla TAC o alla palpazione intraoperatoria o di neoplasia sul collo vescicale o sulla parete vaginale, le pazienti sono state considerate elegibili per il risparmio dell'uretra e per una derivazione ortotopica, nel caso in cui le biopsie al congelatore del margine uretrale fossero state negative. 145 pazienti hanno alla fine ricevuto una neovesica ortotopica. Ci sono state solo 2 (1.4%) recidive uretrali isolate [58] (VL).

Nella donna la presenza di neoplasia sul collo vescicale è considerata l'unico fattore di rischio di recidiva uretrale e quindi rappresenta l'unica controindicazione al risparmio dell'uretra [56 - 58] (VL) D'altra parte il significato clinico dell'uretrectomia profilattica rispetto alla differita o alla recidiva non è mai stato esplorato nella donna.

L'asportazione dei genitali interni nella donna deve essere routinaria ?

I lavori di Groutz [59] (VL), Chang [60] (VL) rispettivamente del 1999 su 37 pazienti e del 2002 su 40 pazienti dimostrano che l'incidenza di coinvolgimento sincrono dei genitali femminili non è frequente. Nella serie di Groutz solo una paziente aveva coinvolgimento dell'utero al momento della chirurgia e solo una paziente, cui era stato risparmiato un ovaio, aveva sviluppato nel follow up una recidiva a livello vaginale e ovarico. Il 16% dei pezzi operatori aveva coinvolgimento dell'uretra. Chang ha evidenziato solo in 2 casi su 40 un coinvolgimento dei genitali femminili all'esame patologico. Peraltro, il chirurgo aveva riscontrato intraoperatoriamente l'invasione all'esame clinico. In un solo pezzo è stata trovata un sarcoma a basso grado dell'utero. In sostanza senza una chiara evidenza di infiltrazione neoplastica all'ispezione chirurgica è raro che ci possa essere un coinvolgimento sincrono o metacrono dei genitali femminili. Ali – El – Dein nel 2004 in una serie di 609 pazienti operate dal 1983 a dicembre 2001 ha riscontrato una contestuale infiltrazione dei genitali femminili in 16 pazienti (2.6%). Nessun tumore genitale primitivo è stato individuato. E' presente una associazione, statisticamente non significativa, tra tumore della parete posteriore della vescica e coinvolgimento dei genitali [61] (VL). Varkarakis nel 2007 ha pubblicato una nuova revisione sui pezzi di cistectomia radicale nella donna e su 54 pazienti sottoposte ad exenteratio pelvica anteriore con tumore uroteliale clinicamente confinato alla parete vescicale, solo tre pazienti avevano un coinvolgimento dei genitali (5.7%), in ogni caso per estensione diretta della neoplasia primitiva. La vagina era coinvolta in 2 casi (3.8%), l'utero in un caso (1.9%) [62] (VL).

Senza una chiara evidenza di infiltrazione neoplastica (alle diagnostiche per immagini o all'ispezione chirurgica) è raro che ci possa essere un coinvolgimento sincrono o metacrono dei genitali femminili che pertanto possono essere risparmiati (VL).

Le tecniche di preservazione della funzione sessuale nell'uomo :

– con risparmio dei fasci neurovascolari

La tecnica nerve sparing prevede la sezione dei peduncoli prostatici e vescicali medialmente ai fasci neurovascolari. La dissezione chirurgica deve essere condotta su un piano mediale rispetto alle arterie ombelicali ed interno alla fascia endopelvica. Il tessuto laterale alle vescicole seminali deve essere conservato e la dissezione del moncone uretrale all'apice prostatico deve essere eseguita da mediale a laterale isolando posteriormente l'uretra dal muscolo retto uretrale. Il recupero della funzione sessuale nell'uomo con la tecnica nerve sparing arriva al 50% nelle maggiori serie e all'80% in reports "aneddotici" [63 - 67] (VL). La radicalità oncologica non sembra essere compromessa in quanto i tassi di recidiva locale sono simili alla tecnica standard [64 - 66] (VL). Inoltre sembrerebbe che la tecnica nerve sparing abbia un effetto favorevole sulla funzione sessuale specialmente nei pazienti con meno di 65 anni [67] (VL).

La tecnica nerve sparing ha un effetto favorevole sul recupero della funzione sessuale specialmente nei pazienti più giovani senza compromettere la radicalità oncologica nei tumori a basso stadio ($\leq T2$) (VL).

- Con preservazione delle vescichette seminali, con o senza conservazione della prostata

Il risparmio di parte o di tutta la prostata consente potenzialmente 1) di mantenere intatto il meccanismo della continenza urinaria 2) di non dover isolare i nervi erigenti che rimangono pertanto intatti 3) di mantenere l'eiaculazione, se associata al risparmio di vescicole seminali, ampolle deferenziale e deferenti. Possibili problematiche sono di ordine oncologico e funzionale.

E' noto che la neoplasia della vescica può coinvolgere la prostata, la prostata può essere sede di una neoplasia primitiva sincrona o metacrona. La frapposizione tra la neovescica, un serbatoio a bassa pressione, e l'uretra di tessuto prostatico può incrementare il rischio di ritenzione urinaria cronica. In realtà, le casistiche descritte in letteratura, pur eterogenee a riguardo di tecnica chirurgica e criteri di selezione, dimostrano la fattibilità e l'ottimo risultato funzionale sia in termini di mantenimento della funzione erettile, preservata nel 75 – 100% dei casi, che di continenza urinaria mentre il mantenimento dell'eiaculazione è un fatto aneddotico [68 - 70] (VL).

Nonostante non siano stati condotti studi comparativi randomizzati rispetto allo standard, i dati di sopravvivenza riportati dagli studi con follow-up più lungo sembrano comparabili alla cistectomia radicale classica [68, 70] (VL) anche se qualche autore ha ipotizzato un aumento del rischio di progressione sistemica in riferimento alla tecnica di cistectomia preceduta da TURP [71] (VL). In alternativa è stato proposto, esclusivamente per neoplasie vescicali <T2, di associare al risparmio delle vescicole seminali, l'asportazione della prostata con tecnica intrafasciale. I risultati in termini di potenza e continenza sono sovrapponibili alle altre tecniche ma le problematiche relative al risparmio della prostata sono superate [72] (VL).

In assenza di criteri omogenei di selezione e dato il rischio di neoplasia prostatica o malattia transizionale a localizzazione prostatica concomitanti, il ruolo della cistectomia "seminal sparing" nell'armamentario terapeutico rimane da determinare ed essa si deve ancora considerare una tecnica sperimentale (VL).

Cistectomia radicale laparoscopica

La cistectomia radicale laparoscopica è stata per la prima volta descritta nell'uomo da Parra nel 1992 e nella donna da Puppo nel 1995 [73, 74]. L'approccio laparoscopico riproduce i tempi chirurgici dell'approccio open. Rispetto alla tecnica open si associa ad una minore necessità di analgesici, degenza ospedaliera più breve e più rapido recupero postoperatorio; tuttavia, il tasso di complicanze postoperatorie risulta simile [75, 76, 77] (VL). Più recentemente è stata proposta la cistectomia robotica. Attualmente i vantaggi clinici e oncologici in casistiche significative non sono ancora noti [78] (VL). Il follow-up più lungo della cistectomia laparoscopica riportato in letteratura arriva fino a 5 anni con risultati oncologici simili alla open [75] (VL). Al momento, tuttavia gli studi pubblicati non forniscono chiare evidenze dell'equivalenza dell'approccio laparoscopico rispetto alla cistectomia open sul piano oncologico. Rimane irrisolta l'equivalente possibilità di ricostruzione vescicale.

In assenza di dati di controllo oncologico di malattia a lungo termine su casistiche numericamente significative di pazienti che dimostrino l'equivalenza della tecnica laparoscopica alla tecnica open, la cistectomia laparoscopica si deve ancora considerare sperimentale (VL).

Cistectomia parziale

Nell'esperienza dell'università di Pittsburgh sono stati trattati con cistectomia parziale 25 pazienti con T2 primario monofocale o T1H (17 T2 e 8 T1) non del trigono e completamente resecato. La reTUR doveva esitare in T0 e assenza di Cis. All'esame patologico definitivo 6 erano T0, 4 T1, 6 T2, 9 T3, 3 avevano linfonodi metastatici (ma solo 16 sono stati sottoposti a linfadenectomia), 3 avevano un Cis concomitante e nessuno presentava un margine positivo. 10 pazienti sono stati sottoposti a un trattamento adiuvante. La sopravvivenza libera da recidiva, cancro specifica, per ogni causa è risultata il 64, 84 e 70%. Si sono verificate 2 recidive non muscolo invasive, trattate con TUR, 4 recidive localmente avanzate e 1 recidiva sistemica. Di questi pazienti 4 sono morti nonostante il trattamento locale e sistemico. L'unico fattore prognostico è risultato la dimensione del tumore primario 2.1 (+/- 0.9) cm media non recidivati 4.5 cm media recidivati [79] (VL)

In un centro di Tokyo 19 pazienti con neoplasia invasiva (su un totale di 92) sono stati sottoposti a cistectomia parziale seguita da chemio radio terapia a basse dosi. La dose di radio è stata di 40 Gy, la chemio consisteva in 2 cicli di cisplatino. 15 pazienti avevano avuto una risposta completa e 4 parziale. Nell'analisi multivariata dell'intera serie (92 pazienti, inclusi soggetti sottoposti a sola TUR) solo la risposta completa è stata un fattore prognostico favorevole [80] (VL)

Al MD Anderson Cancer Center di Houston sono stati trattati 37 pazienti con cistectomia parziale, i criteri di inclusione erano neoplasia solitaria T2 senza Cis concomitante in cui era tecnicamente possibile una resezione con 2 cm di tessuto sano senza necessità di reimpiantare l'uretere. 22 pazienti sono stati sottoposti a biopsie random di mucosa vescicale e 11 a biopsia dell'uretra prostatica. L'esito istologico definitivo è stato 20 T2 e 17 T3, 5 con linfonodi metastatici e 5 con margini positivi; 13 hanno ricevuto terapia adiuvante. A un follow up mediano di 51 mesi, 6 – 217, 19 erano liberi da recidiva (51%), 9 avevano avuto una recidiva vescicale superficiale (24%) trattata mediante TUR. 2 pazienti avevano avuto una recidiva muscolo infiltrante e sono stati trattati con cistectomia radicale. 7 sono andati incontro a progressione nodale/sistemica, 5 senza concomitante recidiva vescicale, 2 con concomitante recidiva vescicale muscolo infiltrante. Complessivamente, di tutti i 37, 6 sono stati sottoposti a cistectomia radicale a una mediana di 32 mesi, 5 per una recidiva e 1 per una vescica retratta. Non si è verificato alcun caso di recidiva sulla ferita. In conclusione 18 pazienti (49%) sono liberi da recidiva e hanno la propria vescica a un follow up mediano di 18 mesi. Complessivamente 6 pazienti sono morti per tumore alla vescica (16%). La sopravvivenza stimata a 5 anni libera da recidiva (anche superficiale), cancro specifica e per ogni causa era 39%, 87% e 67%. I fattori prognostici sfavorevoli individuati nella serie erano lo stadio patologico e pregressa storia di neoformazioni vescicale [81] (VL). È interessante notare come nello stesso centro, 27 pazienti con neoplasia muscolo invasiva monofocale, distante dal trigono, sono stati sottoposti a reTUR con esito istologico T0 e sono stati seguiti senza alcuna procedura aggiuntiva.

Dei 27 pazienti, 15 sono recidivati e 8 sono stati sottoposti a cistectomia. Quindi 19, il 70% avevano preservato la vescica con un risultato non dissimile dalla cistectomia parziale [82] (VL).

Al MSKCC, 58 pazienti sono stati sottoposti a cistectomia a parziale dal 1995 al 2001. Il follow up mediano era di 31 mesi. 53 dei 58 sono stati sottoposti a ristadiazione endoscopica prima della chirurgia. 15 avevano un Cis concomitante alla prima TUR o alla ristadiazione e 9 avevano una neoplasia multifocale. La neoplasia era di alto grado in 53 pazienti. Lo stadio clinico era Ta in 4, T1 in 13, T2 in 34, T3 in 6 e T4 in 1. All'esame patologico

definitivo, 18 non avevano malattia residua, 3 solo Cis, 3 Ta, 7 T1, 6 T2, 19 T3, 2 T4. 5 dei 53 sottoposti a linfadenectomia avevano metastasi nodali. 5 avevano i margini positivi. 40 pazienti erano liberi da malattia al termine del follow up (69%), 11 pazienti avevano avuto una recidiva vescicale, in 7 superficiale, in 1 muscolo invasiva e nei restanti 3 con interessamento extravesicale. 12 pazienti avevano avuto una recidiva sistemica. In conclusione, 43 erano vivi con la propria vescica. In analisi multivariata il Cis concomitante e le metastasi nodali sono risultati predittori di progressione localmente avanzata o sistemica [83] (VL). Da una revisione dei dati del database SEER e NIS degli Stati Uniti, è risultato che la cistectomia parziale è prevalentemente utilizzata in centri terziari, nei pazienti molto anziani, negli uomini di colore, nelle donne e nello stadio I del cancro della vescica [84] (VL).

Esistono evidenze di qualità molto bassa e basate su casistiche numericamente limitate che in pazienti selezionati la cistectomia parziale sia una opzione terapeutica percorribile per neoplasie mioinvasive monofocali, non trigonali, senza Cis concomitante e possibilmente con assenza di malattia alla ristadiatione endoscopica. Nonostante i pazienti siano ampiamente selezionati, la probabilità di preservare la vescica libera da malattia è circa del 50%. Esistono evidenze, sempre di qualità molto bassa, che pazienti con le stesse caratteristiche e non sottoposti a cistectomia parziale ma limitando il trattamento a TUR e reTUR abbiano un andamento analogo.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda la cistectomia radicale come trattamento standard per le neoplasie mioinvasive

I dati di serie storiche di pazienti in stadio $cT \geq 2$ operati e non operati dimostrano un vantaggio di sopravvivenza non indifferente a favore dei primi. Pur essendo una evidenza di qualità molto bassa l'entità numerica delle casistiche, la notevole ampiezza dell'effetto favorevole e la prova del tempo consentono di affermare che la cistectomia radicale rappresenta oggi il trattamento standard del cancro della vescica muscolo invasivo.

Si raccomanda di associare la linfadenectomia pelvica.

Il controllo oncologico dopo cistectomia radicale e linfadenectomia è eccellente. La sopravvivenza libera da recidiva raggiunge il 50% a 10 anni nelle serie più recenti. Alla motivazione oncologica la cistectomia radicale associa il trattamento palliativo dei sintomi propri delle neoplasie localmente avanzate.

Si suggerisce nei pazienti a rischio di estendere la linfadenectomia sino alla biforcazione aortica prossimalmente ed a tutta le pelvi distalmente

La probabilità di avere un linfonodo positivo in 6 serie con almeno 1000 pazienti sottoposti a cistectomie radicale e linfadenectomia pubblicate dal 2001 al 2008 varia tra il 16 e il 24%. È quindi necessaria la linfadenectomia per una stadiazione corretta. Inoltre potrebbe avere un ruolo curativo in pazienti con carico metastatico nodale limitato.

La probabilità di ripetizioni a livello delle stazioni presacrale, iliaca comune, periaortica, paracavale e interaortocavale sino all'emergenza della arteria mesenterica inferiore è circa il 20% in pazienti con metastasi nodali documentate. Pertanto, ai fini di una stadiazione corretta e di un potenziale beneficio terapeutico, è utile estendere la linfadenectomia a tali sedi.

	Se è possibile escludere nel corso dell'intervento la presenza di metastasi alla regione iliaca interne, esterna, otturatoria o perivescicale non è indicato estendere ulteriormente la linfadenectomia estesa dato che la presenza di metastasi isolate (skip metastases) al di sopra della pelvi è aneddotica.
Si raccomanda di non eseguire la cistectomia parziale per le neoplasie transizionali mioinvasive	Esistono evidenze di qualità molto bassa e basate su casistiche numericamente limitate che in pazienti selezionati la cistectomia parziale sia una opzione terapeutica percorribile per neoplasie mioinvasive monofocali, non trigonali, senza Cis concomitante e possibilmente con assenza di malattia alla ristadiatione endoscopica. Nonostante i pazienti siano ampiamente selezionati, la probabilità di preservare la vescica libera da malattia è circa del 50%. Esistono evidenze, sempre di qualità molto bassa, che pazienti con le stesse caratteristiche e non sottoposti a cistectomia parziale ma limitando il trattamento a TUR e reTUR abbiano un andamento analogo. Questo orientamento è stato confermato dalla Consensus Conference (78%)
Si suggerisce in caso di neovescica ortotopica la valutazione istologica del margine uretrale con esame istologico estemporaneo	In presenza di evidenze a favore solo di basso livello, l'opinione prevalente della Consensus Conference (69%) è di effettuare un esame istologico estemporaneo del margine uretrale prima di confezionare una neovescica ortotopica.

Bibliografia

- 1) Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. Cancer. 1956 May-Jun;9(3):551-8
- 2) Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Complications of radical cystectomy and urinary diversion: a retrospective review of 675 cases in 2 decades. J Urol. 1992 Nov;148(5):1401-5
- 3) [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet. 1999 Aug 14;354(9178):533-40
- 4) Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol. 1997 Aug;158(2):393-9
- 5) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001 Feb 1;19(3):666-75

- 6) A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P, Skinner EC, Lieskovsky G, Skinner DG. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):886-9
- 7) Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(2):153-60
- 8) Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S, Wirth MP. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol.* 2007 Feb;51(2):397-401;
- 9) Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, Ohshima S, Fujimoto K, Hirao Y, Fukushima M, Ogawa O. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol.* 2004 Feb;45(2):176-81
- 10) Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Wells N, Smith JA Jr. Analysis of early complications after radical cystectomy. Results of a collaborative care pathway. *J Urol.* 2002 May;167(5):2012-6.
- 11) Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarraon J, Schulman C. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol.* 2001 Jan;39(1):79-84.
- 12) Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Crawford ED. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens: a cooperative group report. *Cancer.* 2004 Jun 1;100(11):2470-5
- 13) Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S, Bladder Cancer Collaborative Group. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol* 2004 ;171(5):1823-8
- 14) Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG, Nehra A, Zincke H, Bostwick DG. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. *Cancer.* 2000 May 15;88(10):2326-32
- 15) Quek ML, Stein JP, Clark PE, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, Groshen S, Lieskovsky G, Quinn DI, Raghavan D, Skinner DG. Natural history of surgically treated bladder carcinoma with extravesical tumor extension. *Cancer.* 2003 Sep 1;98(5):955-61
- 16) Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer.* 2006 Nov 15;107(10):2368-74
- 17) Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, Abol-Enein H, Mosbah A, Ashamallah A, el-Baz MA. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):121-7
- 18) Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer.* 2008 Jun;112(11):2401-8
- 19) Colston JC. Infiltrating carcinoma of the bladder. *J Urol* 36:669, 1936
- 20) Kerr WS. Pelvic lymph node dissection and total cystectomy in the treatment of carcinoma of the bladder. *J Urol* 63:842, 1950
- 21) Whitmore WF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol* 7:853, 1962

- 22) Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol.* 1982 Jul;128(1):34-6.
- 23) 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 metastases: long-term results. *J Urol.* 1993 Apr;149(4):758-64;
- 24) Vieweg J, Whitmore WF Jr, Herr HW, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Fair WR. The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer.* 1994 Jun 15;73(12):3020-8
- 25) Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1218-23;
- 26) Capitanio U, Suardi N, Shariat SF, Lotan Y, Palapattu GS, Bastian PJ, Gupta A, Vazina A, Schoenberg M, Lerner SP, Sagalowsky AI, Karakiewicz PI. Assessing the minimum number of lymph nodes needed at radical cystectomy in patients with bladder cancer. *BJU Int.* 2008 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 27) Honma I, Masumori N, Sato E, Maeda T, Hirobe M, Kitamura H, Takahashi A, Itoh N, Tamakawa M, Tsukamoto T. Removal of more lymph nodes may provide better outcome, as well as more accurate pathologic findings, in patients with bladder cancer--analysis of role of pelvic lymph node dissection. *Urology.* 2006 Sep;68(3):543-8.
- 28) Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):946-50.
- 29) Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, Schulze H, Managadze G, Allhoff EP, el-Baz MA, Kastendieck H, Buhtz P, Kropf S, Hohenfeller R, Wolf HK. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):139-44.
- 30) Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghoneim MA. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study--a single center experience. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1818-21.
- 31) Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol.* 2004 May;171(5):1830-4.
- 32) Bchner BH, Cho D, Herr HW, Donat M, Kattan MW, Dalbagni G. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. *J Urol.* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1286-90
- 33) Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol.* 2008 Mar;179(3):873-8;
- 34) Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):943-5.
- 35) Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension

- of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2358-65.
- 36) Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Lerner SP. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414-22;
 - 37) Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neo-bladder era. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):486-92;
 - 38) Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio J, Casanova JL, Almenar S. Risk groups in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: statistical and clinical model improving homogeneity. *J Urol.* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1226-30.
 - 39) International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3967-72. Epub 2006 Jul 24. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007 Apr 10;25(11):1457.
 - 40) Takahashi A, Tsukamoto T, Tobisu K, Shinohara N, Sato K, Tomita Y, Komatsubara S, Nishizawa O, Igarashi T, Fujimoto H, Nakazawa H, Komatsu H, Sugimura Y, Ono Y, Kuroda M, Ogawa O, Hirao Y, Hayashi T, Tsushima T, Kakehi Y, Arai Y, Ueda S, Nakagawa M. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: results of multi-institutional pooled analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2004 Jan;34(1):14-9.
 - 41) Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, Ohshima S, Fujimoto K, Hirao Y, Fukushima M, Ogawa O. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol.* 2004 Feb;45(2):176-81.
 - 42) Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, Gupta A, Vazina A, Gilad A, Sagalowsky AI, Lerner SP, Schoenberg MP. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2048-53
 - 43) Visser O, Nieuwenhuijzen JA, Horenblas S; Members of the Urological Oncology Working Group of the Comprehensive Cancer Centre Amsterdam. Local recurrence after cystectomy and survival of patients with bladder cancer: a population based study in greater amsterdam. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):97-102
 - 44) Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Bastian PJ, Lerner SP, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Shariat SF. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1015-20
 - 45) Lee CT, Madii R, Daignault S, Dunn RL, Zhang Y, Montie JE, Wood DP Jr. Cystectomy delay more than 3 months from initial bladder cancer diagnosis results in decreased disease specific and overall survival. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1262-7
 - 46) Mahmud SM, Fong B, Fahmy N, Tanguay S, Aprikian AG. Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study. *J Urol.* 2006 Jan;175(1):78-83
 - 47) Liedberg F, Anderson H, Månsson W. Treatment delay and prognosis in invasive bladder cancer. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1777-81

- 48) Beahrs JR, Fleming TR, Zincke H. Risk of local urethral recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 1984 Feb;131(2):264-6
- 49) Baron JC, Gibod LB, Steg A. Management of the urethra in patients undergoing radical cystectomy for bladder carcinoma. *Eur Urol.* 1989;16(4):283-5
- 50) Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Skinner DG.. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol.* 1996 Nov;156(5):1615-9
- 51) Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol.* 2005 Apr;173(4):1163-8
- 52) Lebre T, Hervé JM, Barré 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 prostatocystectomy. *Eur Urol.* 1998;34(1):67-72
- 53) Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Liu P, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):164-7
- 54) Spiess PE, Kassouf W, Brown G, Highshaw R, Wang X, Do KA, Kamat AM, Czerniak B, Dinney CP, Grossman HB. Immediate versus staged urethrectomy in patients at high risk of urethral recurrence: is there a benefit to either approach? *Urology.* 2006 Mar;67(3):466-71
- 55) Nelles JL, Konety BR, Saigal C, Pace J, Lai J. Urologic Diseases in America Project. Urethrectomy following cystectomy for bladder cancer in men: practice patterns and impact on survival. *J Urol.* 2008 Nov;180(5):1933-6
- 56) Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G.. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):950-5
- 57) Chen ME, Pisters LL, Malpica A, Pettaway CA, Dinney CP. Risk of urethral, vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a contemporary cystectomy series from M. D. Anderson Cancer Center. *J Urol.* 1997 Jun;157(6):2120-3
- 58) Ali-el-Dein B, Abdel-Latif M, Ashamallah A, Abdel-Rahim M, Ghoneim M. Local urethral recurrence after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution in women: a prospective study. *J Urol* 2004;171(1):275-8
- 59) Groutz A, Gillon G, Konichezky M, Shimonov M, Winkler H, Livne PM, Baniel J. Involvement of internal genitalia in female patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a clinicopathologic study of 37 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 1999 Jul;9(4):302-306
- 60) Chang SS, Cole E, Smith JA Jr, Cookson MS. Pathological findings of gynecologic organs obtained at female radical cystectomy. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):147-9
- 61) Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaaban AA, Taha NM, Ghoneim MA. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J Urol.* 2004 Sep;172(3):885-7

- 62) Varkarakis IM, Pinggera G, Antoniou N, Constantinides K, Chrisofos M, Deliveliotis C. Pathological review of internal genitalia after anterior exenteration for bladder cancer in women. Evaluating risk factors for female organ involvement. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(4):1015-21
- 63) Zippe CD, Raina R, Massanyi EZ, Agarwal A, Jones JS, Ulchaker J, Klein EA. Sexual function after male radical cystectomy in a sexually active population. *Urology.* 2004 Oct;64(4):682-5; discussion 685-6
- 64) Venn SN, Popert RM, Mundy AR. 'Nerve-sparing' cystectomy and substitution cystoplasty in patients of either sex: limitations and techniques. *Br J Urol.* 1998 Sep;82(3):361-5
- 65) Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, Mostwin JL, Walsh PC. Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. *J Urol.* 1990 Nov;144(5):1137-40
- 66) Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. *J Urol.* 1996 Feb;155(2):490-4.
- 67) Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, Danuser H, Thalmann GN, Hochreiter WW, Studer UE. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol.* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1323-7.
- 68) Muto G, Bardari F, D'Urso L, Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term follow up results. *J Urol.* 2004 Jul;172(1):76-80
- 69) Colombo R, Bertini R, Salonia A, Naspro R, Ghezzi M, Mazzaccolli B, Dehò F, Montorsi F, Rigatti P. Overall clinical outcomes after nerve and seminal sparing radical cystectomy for the treatment of organ confined bladder cancer. *J Urol.* 2004 May;171(5):1819-22
- 70) Rozet F, Lesur G, Cathelineau X, Barret E, Smyth G, Soon S, Vallancien G. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. *J Urol.* 2008 Jun;179(6):2170-4
- 71) Botto H, Sebe P, Molinie V, Herve JM, Yonneau L, Lebre T. Prostatic capsule- and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initial results for selected patients. *BJU Int.* 2004 Nov;94(7):1021-5.
- 72) Puppo P, Introini C, Bertolotto F, Naselli A. Potency preserving cystectomy with intrafascial prostatectomy for high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2008 May;179(5):1727-32
- 73) Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA. Laparoscopic cystectomy : initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol.* 1992 Oct;148(4):1140-4.
- 74) Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, Bozzo W, Gallucci M, Carmignani G.. Laparoscopically assisted transvaginal radical cystectomy. *Eur Urol.* 1995;27(1):80-4
- 75) Haber GP, Gill IS. Laparoscopic radical cystectomy for cancer: oncological outcomes at up to 5 years. *BJU Int.* 2007 Jul;100(1):137-42.
- 76) Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Cracco C, Terrone C, Scarpa RM. Open versus laparoscopy-assisted radical cystectomy: results of a prospective study. *J Endourol.* 2007 Mar;21(3):325-9.

- 77) Basillote JB, Abdelshehid C, Ahlering TE, Shanberg AM. Laparoscopic assisted radical cystectomy with ileal neobladder: a comparison with the open approach. *J Urol*. 2004 Aug;172(2):489-93.
- 78) Pruthi RS, Wallen EM. Robotic-assisted laparoscopic radical cystoprostatectomy. *Eur Urol*. 2008 Feb;53(2):310-22.
- 79) Smaldone MC, Jacobs BL, Smaldone AM, Hrebinko RL Jr. Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. *Urology*. 2008 Sep;72(3):613-6. Epub 2008 Jun 13.
- 80) Koga F, Yoshida S, Kawakami S, Kageyama Y, Yokoyama M, Saito K, Fujii Y, Kobayashi T, Kihara K. Low-dose chemoradiotherapy followed by partial or radical cystectomy against muscle-invasive bladder cancer: an intent-to-treat survival analysis. *Urology*. 2008 Aug;72(2):384-8. Epub 2008 May 2.
- 81) Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, Grossman HB, Dinney CP. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2058-62.
- 82) Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, Pettaway CA, Wu X, Dinney CP, Grossman HB. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology*. 2007 Sep;70(3):473-6. Links
- 83) Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, Dalbagni G, Sogani PC. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):878-81.
- 84) Hollenbeck BK, Taub DA, Dunn RL, Wei JT. Quality of care: partial cystectomy for bladder cancer--a case of inappropriate use? *J Urol*. 2005 Sep;174(3):1050-4; discussion 1054.

5.6.3.2. Le derivazioni urinarie

Classificazione

Diverse classificazioni delle derivazioni urinarie (DU) sono possibili, a seconda dei parametri che vengono presi in considerazione. Tutte le caratteristiche riassunte dai quattro tipi di classificazione sotto riportati dovrebbero essere sempre ben presenti e noti nella gestione di tutti i pazienti con DU.

- TIPO DI SEGMENTO GASTROINTESTINALE UTILIZZATO:

1. nessuno; si abboccano direttamente gli ureteri alla cute > ureterocutaneostomia (UCS)
2. stomaco
3. duodeno
4. ileo
5. colon (incluse le derivazioni ileocoliche e rettosigmoidee)

- SEDE DELLA FUORIUSCITA ALL'ESTERNO DELLE URINE (OUTLET)

1. addominale
2. anale
3. uretrale (ortotopica)

- CONTINENZA.

1. incontinente
2. continente

- APPROCCIO CHIRURGICO

1. a cielo aperto
2. laparoscopica

Nel prosieguo della trattazione, per esigenze di praticità e chiarezza, verranno trattati 5 tipi di derivazione considerati come riassunti tutte le molteplici possibilità tecniche oggi a disposizione degli urologi: ureterocutaneostomia (UCS), ureterosigmoidostomia (USS), condotto ileale (CI), tasca cutanea continente (TC), neovescica (NV).

Preservazione della funzione renale

La funzione renale nei soggetti portatori di UD decresce progressivamente nel tempo anche solo per il fisiologico invecchiamento individuale [13, 24, 25] (VL).

Non esiste allo stato attuale delle conoscenze una precisa evidenza che la funzione renale sia meglio conservata con un tipo di derivazione piuttosto che con un'altra, né confrontando derivazioni continenti (TC versus NV) con CI [26] (VL), né mettendo a confronto [27] (VL) derivazioni continenti di tipo diverso (TC versus NV).

Nella UCS, i rischi per la funzione renale possono venire dalla stenosi della anastomosi cutanea dell'uretere, possibile in più della metà dei casi [13] (VL), con conseguente possibile insorgenza di infezione urinaria

La ureterosigmoidostomia, che nei primi anni del suo utilizzo provocava percentuali inaccettabili di danno renale morfologico e funzionale, nelle esperienze più recenti [28, 29, 30] (VL), quasi tutte in bambini con estrofia vescicale e con un uso appropriato delle tecniche anti-reflusso, ottiene percentuali ridotte di deterioramento della funzione renale a lungo termine (meno del 40 % nel peggiore dei casi); la MAINZ II, serbatoio rettosigmoideo detubularizzato a bassa pressione, può ottenere risultati ancor più lusinghieri, fino a percentuali di insufficienza renale irrilevanti [31] (VL).

Nei condotti ileali, è molto variabile (dal 13 al 50 %) la incidenza di deterioramento riportata dalla letteratura [32] (VL); negli anni '80 [24] (VL) era stata messa in evidenza una significativa tendenza al peggioramento progressivo, fino al 47% a lungo termine; più recentemente [32] (VL) questi dati sono stati ridimensionati, con un 29% di deterioramento complessivo, 11% da cause ostruttive e 18 % da cause non chirurgiche (in queste ultime: l'ipertensione è l'unico fattore di rischio indipendente mentre le infezioni delle alte vie urinarie e un filtrato glomerulare iniziale inferiore a 50 ml/min sono i fattori di rischio prevalenti); altre fonti riportano percentuali di deterioramento ancora inferiori, in alcuni casi pressoché inesistenti e comunque migliori rispetto alla neovescica [33] (VL), in altri [25] (VL) con percentuale del 10% (e peggioramento morfologico del 14%); è stato quindi teorizzato [25] (VL) che il peggioramento della funzione renale avverrebbe solo in presenza di comorbidità (diabete, stenosi anastomosi ureterale, calcolosi etc). Nelle TC la funzione renale viene ben conservata nel tempo [21, 34, 35] (VL) in assenza di complicanze, specialmente di stenosi (della anastomosi ureterale e/o dello stoma cutaneo).

Nelle neovesciche le percentuali di deterioramento renale (sia funzionale che morfologico) riportate dalla letteratura più recente sono basse, inferiori al 10% [33, 36] (VL). La necessità di prevenire il reflusso ureterale è tematica sulla quale i pareri non sono univoci, e che comunque non è stata ancora studiata in maniera del tutto esauriente [13] (VL); allo stato attuale delle conoscenze, la miglior protezione per la funzione renale sembra essere garantita dal meccanismo di ansa afferente non detubularizzata con reimpianto ureterale diretto, tipo Studer [13, 37] (VL); altri tipi più "tradizionali" di reimpianto antireflusso sono gravati da una percentuale di complicanze stenotiche non indifferente: è stato teorizzato che, per minimizzare il rischio di deterioramento delle alte vie urinarie, la plastica antireflusso dovrebbe essere evitata (e non ha in ogni caso importanza critica) in presenza di serbatoio a bassa pressione con urine sterili [13, 33] (VL). In conclusione, nell'ottica della preservazione della funzione renale, i punti fondamentali (in tutti i tipi di DU) sono svuotamento completo a basse pressioni e assenza di stenosi a livello della anastomosi ureterale e/o del meccanismo di fuoriuscita dell'urina all'esterno (outlet).

Qualità della vita

Non esiste attualmente alcuna prova che un tipo di derivazione sia migliore di un'altra dal punto di vista della qualità della vita (QoL) [26, 38, 39, 40] (VL).

La letteratura attualmente disponibile è abbondante ma di qualità generalmente scarsa, con evidenza scientifica bassa, ed è basata quasi tutta su studi retrospettivi e non randomizzati [26, 38, 39] (VL). Inoltre, QoL è concetto non facilmente definibile e non meccanicamente riconducibile allo stato di salute del soggetto [38] (VL).

I pazienti sembrano adattarsi bene a qualsiasi tipo di DU [27, 38] (VL), sia dal punto di vista psicologico che da quello della efficienza fisica [41] (VL); il tempo di adattamento

è generalmente di un anno circa [38] (VL); le loro principali preoccupazioni sembrano essere la funzione sessuale [40] (VL) e la possibile perdita di urina con problemi correlati quali ad esempio il cattivo odore [27, 40] (VL).

Molte sarebbero le variabili da considerare se si volessero compiutamente mettere a confronto, dal punto di vista della QoL, i diversi tipi di DU: tra essi, numero di pazienti, età, comorbidità, tipo di intervento, tipo di questionario e soggetto erogatore dello stesso [38] (VL), provenienza geografica e quindi culturale dei pazienti [42] (VL).

Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile definire l'esistenza di DU "migliori" o "peggiori" in assoluto dal punto di vista della QoL; esistono solo DU più o meno indicate per il singolo paziente coinvolto.

Controindicazioni

1) all'uso dell'intestino

Quelle assolute sono rare e sono rappresentate dalla indisponibilità dell'organo (es.: radioterapia e chirurgia estese, importanti malattie intestinali). I segmenti intestinali comunemente utilizzati sono ileo e colon. L'ileo appare preferibile qualora si vogliano effettuare derivazioni continenti, visto l'aumentato rischio metabolico di acidosi ipercloremica comportato dal colon. L'utilizzo di lunghi segmenti di ileo terminale (derivazioni continenti) espone peraltro nel lungo periodo a maggior rischio di deficienza di vitamina B12 [3, 4] (VL).

Nessuna delle seguenti variabili comporta una controindicazione assoluta ad alcuno dei possibili tipi di derivazione intestinale [10] (L): età. ASA score, malattia linfonodale, estensione extravesicale della malattia, radioterapia precedente.

Se si ritiene opportuno risparmiare ad un paziente (es.: anziano in precarie condizioni di salute) i tempi ed i rischi del tempo intestinale di un intervento, l'abboccamento ureterale diretto alla cute (UCS) consente riduzione dei tempi operatori e di ospedalizzazione, del numero di trasfusioni e della percentuale di complicanze [11, 12] (L).

2) alle derivazioni continenti

Controindicazione [13] (VL) è la insufficienza renale con creatininemia superiore a 150-200 micromoli/L o 2 mg/dL. Altra controindicazione è la insufficienza epatica grave. Una funzione intestinale compromessa, ad esempio in caso di malattia infiammatoria cronica, dovrebbe orientare verso un condotto incontinente, così come la presenza di importanti disturbi mentali [13] (VL).

Controindicazione assoluta alla derivazione ortotopica è la presenza di neoplasia uretrale nel maschio dalla parte distale dell'uretra prostatica fino al meato esterno e nella femmina dal collo vescicale fino al meato [14, 15, 16] (L).

Esistono altre controindicazioni che devono essere considerate quali incontinenza urinaria da sforzo e raddomiosfintere danneggiato o uretra incompetente. Anche una stenosi uretrale complessa e/o plurirecridiva, pur non costituendo controindicazione assoluta, merita una riflessione critica attenta [13] (VL).

Nel sesso femminile, oltre al coinvolgimento del collo vescicale, ulteriori controindicazioni vengono considerate il coinvolgimento neoplastico della parete vaginale

e, ovviamente, una estemporanea intraoperatoria dell'uretra positiva; secondo alcuni autori, ulteriori controindicazioni sarebbero la presenza di malattia in situ multipla [17, 18] (VL), il rifiuto assoluto al rischio di cateterismo o di incontinenza [17] (VL) e anche la presenza di malattia linfonodale [16] (VL).

L'età superiore a 70 [19] (VL) ed anche a 75 anni [20] (VL) non è una controindicazione assoluta alla esecuzione di neovescica; con corrette selezione e informazione pre-operatorie, infatti, non sembrano esservi differenze rispetto al condotto ileale in termini di complicanze e di mortalità.

Complicanze

Nelle serie di cistectomia radicale e derivazione urinaria sono riportate le complicanze per tipo, modalità di presentazione, trattamento e risultato del trattamento. Non esistendo alcuna standardizzazione, non è possibile una oggettiva comparazione delle serie, delle misure preventive o terapeutiche messe in atto a riguardo delle complicanze. **E' stato proposto nel 2009 dal gruppo del MSKCC di applicare una metodica di descrizione delle complicanze standardizzata** (già in uso per altri interventi terapeutici) [68]. La metodica prevede di riportare il tipo di complicanza e il grado in base alle misure che sono state messe in atto per risolverla o alle sue conseguenze.

TIPO

- -Gastrointestinali
- -Infettive
- -Attinenti la ferita chirurgica
- -Genitourinarie
- -Cardiache
- -Polmonari
- -Sanguinamento
- -Tromboemboliche
- -Neurologiche

GRADO

- Grado 0 nessun evento
- Grado 1 terapia medica orale o procedure minori effettuate al letto del paziente
- Grado 2 terapia medica intravenosa, nutrizione parenterale totale, nutrizione enterale o trasfusione di sangue
- Grado 3 terapie interventistiche radiologiche, endoscopiche, intubazione, angiografia o reintervento
- Grado 4 Residua o durevole disabilità che richiede riabilitazione o resezione di un organo
- Grado 5 Morte del paziente

Problemi intestinali post-chirurgici

Si tratta delle tipiche complicanze precoci; la massima incidenza complessiva riportata nei condotti ileali è di poco superiore al 20% [49] (VL). I più comuni possono essere [50] (VL) occlusione intestinale (5-10%), leakage o rottura della anastomosi (1.5%), ileo paralitico (20%). Possibile anche il linfocele (7% circa dei casi) [51] (VL).

-Modificazioni della funzione intestinale

Nella maggior parte dei pazienti non si verificano modificazioni sostanziali delle abitudini intestinale, ma può essere presente nel primo periodo post-operatorio una tendenza alla stipsi [51] (VL). Una percentuale non trascurabile di pazienti, circa il 25% [52] (VL), può lamentare diarrea: essa può essere causata da un aumento della velocità dello svuotamento gastrico (fenomeno le cui cause non sono attualmente del tutto ben chiarite) ma soprattutto da una alterazione del circolo entero-epatico della bile. Infatti, con la asportazione di porzioni importanti di ileo terminale (TC e NV) i sali biliari non riassorbiti finiscono nel colon ove svolgono azione irritante.

Malassorbimento vitamina b12

Anemia megaloblastica e turbe neurologiche possono derivare da deficit di vitamina B12 in caso di estesa asportazione dell'ileo terminale (TC e NV), sito elettivo di riassorbimento della sostanza.

Si tratta di classiche complicanze tardive, vista la capacità delle riserve epatiche di vitamina B12 di supplire per almeno 3-5 anni a carenze temporanee [3, 13] (VL). Nella esperienza di un centro di riferimento [50] (VL) il 12% dei pazienti con neovescica ha avuto valori subnormali di vitamina B12 durante il follow-up e solo il 5% ha necessitato di sua somministrazione.

Stenosi dell'anastomosi uretero-intestinale

Alla difformità dei dati presenti in letteratura concorrono sicuramente sia la varietà di tecniche possibili che le caratteristiche dei centri che le eseguono [50] (VL). Complessivamente, questi problemi (quasi sempre: stenosi) si verificano in circa il 3% di tutte le derivazioni e si instaurano solitamente entro 1-2 anni dall'intervento [13] (VL). Pur essendo trattabili con tecniche endourologiche, nel lungo termine le maggiori probabilità di soluzione si hanno ricorrendo alla chirurgia tradizionale [53] (VL).

Nei condotti ileali le percentuali riportate variano da 1.8 a 19% [49, 50, 53, 54] (VL); 2/3 dei casi si verificano a sinistra; fattore di rischio riconosciuto è la obesità; il reimpianto classico sec.Bricker sembra essere più gravato di complicanze rispetto a quello tipo Wallace; più del 70% dei casi sembra essere asintomatico; il "leakage" della anastomosi si verifica con percentuali intorno al 2% [50] (VL).

Nelle TC le percentuali sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle dei CI, restando comunque al di sotto del 10% in centri di riferimento [34, 35] (VL).

Nella NV le percentuali variano dal 2.7 al 10.3% [50, 51, 53] (VL): quelle più basse si ottengono con reimpianto diretto (non antirefusso) degli ureteri in ansa afferente non detubularizzata [14, 50] (VL).

In tutte le derivazioni continenti (TC e NV) la tecnica di reimpianto extramurale degli ureteri sembra garantire percentuali inferiori di complicanze rispetto a quella con tunnel sottomucoso [34, 35, 50] (VL).

Complicanze stomali

Nelle UCS si verificano in più della metà dei casi [13] (VL), rendendo necessaria la protezione con cateteri ureterali della stomia.

Nei CI quelle stomali sono le complicanze più comuni, con percentuali riportate anche superiori al 30% [13, 49, 55, 56] (VL); problemi stomali di qualche tipo, anche molto lievi, possono essere presenti fino al 60 % dei casi [50] (VL); la correzione chirurgica sembra essere necessaria in circa il 20% dei casi. La maggior parte di esse si verifica entro 5 anni dall'intervento [49, 56] (VL); la più comune, fino al 25% dei casi, sembra essere l'ernia parastomale [49, 55, 56] (VL); altre possono essere stenosi (8-25%), retrazione (15%), "redundant loop" (7.5%), sanguinamento (3.2%); fattori di rischio sembrano essere obesità ed età.

Nei serbatoi continenti la stomia cutanea rappresenta il meccanismo della continenza e quindi il punto qualificante della DU: tale meccanismo può essere costituito da [13, 23, 35] (VL) intussuscezione dell'ileo, incorporazione dell'ileo nel cieco, appendice e materiale alloplastico; quest'ultimo è stato pressoché del tutto abbandonato per l'alto indice di complicanze [13] (VL), mentre l'utilizzo dell'appendice sembra essere legato a maggior incidenza di stenosi, fino al 36% [35, 50] (VL). La maggior parte delle complicanze riguardanti gli stomi continenti può essere risolta con trattamenti di tipo endoscopico [35] (VL).

Complicanze metaboliche

L'acidosi ipercloremica è la più importante complicanza metabolica ed è dovuta sostanzialmente a riassorbimento di ammonio (nelle forme ionizzata e non) e cloro con escrezione di bicarbonato. Può coesistere ipopotassiemia. Il trattamento si basa su alcalinizzanti, prevalentemente bicarbonato, con dosaggi da 2 a 6 g/die [13, 51] (VL); altri possibili trattamenti, molto meno usati perché meno maneggevoli per diversi motivi, sono sodio citrato, clorpromazina e acido nicotinico [3, 13] (VL). Tutti i pazienti con DU intestinale, ed in particolare quelli con DU continente, hanno sempre qualche forma di acidosi, ma essa raramente dà manifestazioni cliniche [4, 51] (VL): devono essere quindi distinte una acidosi "chimica" (che c'è praticamente sempre) ed una "clinica" (rara ma sempre possibile).

Il tampone carbonato nell'osso è, in ordine di importanza dopo il rene, l'altro "meccanismo di difesa" dell'organismo nei confronti dell'aumentato carico di valenze acide; esso comporta il rilascio di calcio dall'osso, con conseguente demineralizzazione dello stesso e formazione di tessuto osteoide, meno resistente al carico. Ciò non sembra provocare gravi problemi se la funzione renale è conservata e non vi è acidosi [3, 13] (VL); è stata riportata con densità ossea uguale a quella dei coetanei in portatori di NV da più di 10 anni [51] (VL). La mobilitazione del calcio dall'osso e un minor riassorbimento tubulare possono spiegare il possibile riscontro di ipocalcemia [3, 13] (VL). Vi può essere perdita di potassio a livello del rene, diuresi osmotica e secrezione da parte del segmento intestinale: quest'ultimo meccanismo è più attivo nel colon, e questo segmento espone quindi maggiormente al rischio di ipopotassiemia [3, 13] (VL). Il magnesio condivide con il calcio molti dei meccanismi renali di riassorbimento; entrambe le sostanze possono esser perse a livello renale e lo stesso alterato meccanismo di riassorbimento del calcio unitamente alla acidosi possono interferire con il riassorbimento del magnesio [3, 13] (VL).

Complicanze epatiche

L'ammonio assorbito dai segmenti intestinali viene portato dalla circolazione venosa portale al fegato ove viene incorporato nel ciclo dell'ornitina per creare urea. Elevate concentrazioni di ammonio, tali da portare fino a encefalopatia iperammoniemica, si possono pertanto verificare [3] (VL) in caso di funzione epatica significativamente ridotta (es cirrosi) o di infezione da batteri produttori di ureasi (come può succedere nelle ostruzioni del tratto urinario). Il trattamento si basa sulla somministrazione di neomicina, sulla riduzione del carico proteico, sul trattamento della infezione ove presente e, nei casi gravi, sul trattamento con arginin glutammato.

Complicanze farmacologiche

La presenza di una mucosa intestinale assorbente può comportare il rischio di maggiori concentrazioni ematiche di alcuni farmaci; le DU continenti sono più esposte a tale rischio. I farmaci in questione possono essere antibiotici, chemioterapici, antiepilettici, teofillina [3, 13] (VL).

Infezioni urinarie

Pazienti con una DU intestinale hanno una incidenza di infezione urinaria decisamente superiore rispetto a quelli con un sistema escretore nativo. Ciò è dovuto ad una minor attività batteriostatica dell'urina (che ha più bassa concentrazione di urea e pH maggiore rispetto al normale), alla assenza di attività batteriostatica della mucosa intestinale (che ha anzi la funzione di vivere simbioticamente con una abbondante flora batterica), al più facile accesso dei batteri alle alte vie urinarie ed alla loro possibile traslocazione dal lume alla circolazione ematica in caso di distensione del serbatoio [3, 13] (VL). Le percentuali complessive (considerando tutti i tipi di UD) di batteriuria asintomatica variano dal 66 all'80%; il suo trattamento non sembra essere necessario [59] (VL), neppure in caso di urinocoltura positiva; quest'ultima è comunque meritevole sempre di attenzione perché è, insieme al cateterismo intermittente e al sesso femminile, fattore di rischio per infezioni sintomatiche, che sono possibili in ogni tipo di derivazione, con percentuali variabili dal 20 al 40% [13, 49, 59] (VL). Esame urine ed urinocoltura non sembrano essere necessari nel follow-up di pazienti con DU in assenza di quesito clinico preciso. L'infezione sembra essere un problema delicato nei condotti ileali; non sembra invece avere importanza critica in serbatoi continenti e neovesciche se lo svuotamento del serbatoio è buono e in assenza di reflusso ureterale [13, 51] (VL).

Produzione di muco

Non è ben chiaro se l'adattamento a lungo termine della mucosa intestinale porti sempre ad una diminuita produzione di muco da parte delle goblet cells; di fatto, problemi legati al muco possono verificarsi anche a distanza dall'intervento [13] (VL).

Calcolosi

I pazienti con DU intestinale hanno una aumentata incidenza di calcolosi a tutti i livelli all'interno del tratto urinario [3] (VL). Nei condotti ileali sono state rilevate percentuali di calcolosi renale, a lungo termine, dal 9 al 20 % [3, 49] (VL). Nei serbatoi continenti le percentuali attuali riportate in Centri di riferimento variano dal 5 al 10% [21, 35, 50] (VL). Percentuali inferiori di calcolosi sono riportate nelle neovesciche, probabilmente perché nei serbatoi esiste una importante batteriuria cronica associata al cateterismo intermittente [50] (VL).

Incontinenza

Più che soddisfacenti livelli di continenza sono riportati nei serbatoi in centri di riferimento, intorno al 90% con uso dell'ileal nipple come meccanismo di continenza e al 96% con uso dell'appendice [35] (VL).

Nelle neovesciche, difficile è la definizione stessa di continenza. Ad esempio, qualche tipo di perdita notturna, seppur minima, è probabilmente presente in tutti questi pazienti [13] (VL).

Definendo continenza diurna (D) l'uso al massimo di 1 pannolone/die e come continenza notturna (N) la assenza di perdite svegliandosi 1-2 volte a notte, le percentuali riportate da Centri di riferimento variano per D da 85 % a 92% e per N da 67% a 79 % [10, 13, 14, 51] (VL). Diverse sono le percentuali se si considerano anche altri centri, specie per ciò che riguarda N, che può arrivare a 50% o meno [50] (VL).

Nelle donne, la letteratura riporta percentuali di D dall' 82 % al 92% e di N intorno al 70 % [17, 60] (VL).

Migliori percentuali di continenza sono possibili quando la cistectomia è stata effettuata con la tecnica nerve-sparing [45, 50] (VL), peggiori se i pazienti sono stati operati ad una età superiore a 70 anni [20] (VL).

Esiste un tempo di adattamento di circa 12 mesi, e lo stato di continenza di un paziente non può essere considerato del tutto come acquisito prima di tale scadenza.

Ritenzione urinaria

La percentuale di pazienti con neovescica necessitanti di cateterismo intermittente (CIC) sembra essere globalmente di poco inferiore al 10%. Nel sesso maschile, essa varia dal 4% al 33%; in quello femminile, dallo 0 al 53% [13] (VL): anche se viene riportata una percentuale del 3% in un singolo centro [18] (VL), altre voci in letteratura segnalano dati superiori al 10% [17, 60] (VL), fino a percentuali decisamente più alte se considerati i dati a lungo termine [13, 14] (VL). Le cause di questa maggiore ipercontinenza nel sesso femminile non sono del tutto chiare; la maggior parte degli Autori ritiene che essa sia legata alla formazione di un "pouchocèle" [13] (VL), da assenza del supporto posteriore della neovescica, con conseguente angolazione ed ostruzione della giunzione uretro-neovescicale. Altra causa può essere la eccessiva lunghezza del segmento utilizzato, che dovrebbe essere mantenere intorno ai 40 cm o poco più [13, 51] (VL).

Rottura del serbatoio

Rara possibile complicanza delle derivazioni continenti (TC e NV), riportata in queste ultime con una percentuale dell'1.5% [13, 50] (VL). Deve essere sospettata in caso di dolore addominale acuto; la causa è la distensione del serbatoio legata a cattive abitudini minzionali (NV) o al muco, ma possibile è anche la rottura provocata da catetere [13] (VL).

Complicanze rare

Esistono complicanze rare tipiche delle neovesciche quali fistole enteriche (percentuali variabili da 1 a 3 %), cutanee o con altri organi addominali [14, 37, 50] (VL); la radioterapia può aumentare la loro incidenza. Anche la incidenza di laparocèle è più alta nelle neovesciche rispetto alle altre DU [13] (VL).

Diversion cancer”

I pazienti con USS hanno un rischio 500 volte maggiore di sviluppare una malattia neoplastica all'interno del serbatoio (“Diversion Cancer”, DC), 7000 se hanno un'età inferiore a 25 anni [3, 61, 62] (VL). E' stata calcolata una incidenza del 2-15 % per adenocarcinomi e 40% per “polipi” benigni e adenomi.

Leziologia non è del tutto chiarita ma sembra essere multifattoriale, con il massimo di rischio costituito dalla coesistenza di feci, urine e sutura tra due mucose di tipo diverso. Caratteristico è il lungo tempo di latenza per la insorgenza di un DC, di circa 20-26 anni (range 2-53), con tempi più brevi se il paziente è stato operato per una malattia maligna o se la eteroplasia che si sviluppa è un adenoma (esiste una sequenza adenoma-adenocarcinoma).

La scelta del tipo di derivazione urinaria

Dalla somma delle esperienze personali dei membri di un panel di esperti nominato dalla World Health Organization (WHO), in associazione alla Société Internationale d'Urologie, le distribuzioni dei diversi tipi di DU su più di 7000 cistectomie sarebbero: neovesicica 47%, condotti 33%, derivazione anale 10%, derivazione cutanea continente 8% e incontinente 2%, altre 0.1% [13] (VL). Queste però sono percentuali relative a centri di assoluta eccellenza; secondo uno studio americano [64] (VL) relativo agli anni 1992-2000, l'uso di DU continenti sarebbe direttamente proporzionale a sesso maschile, livello di studi del paziente, anno dell'intervento e caratteristiche (“high-volume” o accademico) del centro in cui viene operato il paziente ed inversamente proporzionale a età, patologie associate e razza afroamericana.

In assenza di ulteriori studi demografici ed epidemiologici, sembra si possa affermare che non solo criteri clinici e caratteristiche del centro in cui il paziente viene operato ma anche criteri demografici, socioeconomici e geografici non possono essere considerati estranei a ciò che attualmente determina le scelte degli operatori in favore di un tipo di derivazione piuttosto che di un'altra.

Dalla letteratura dei paragrafi precedenti si può evincere che non esiste evidenza certa in letteratura che alcun tipo di DU possa essere considerata in assoluto superiore alle altre in relazione a preservazione della funzione renale, qualità di vita e incidenza di complicanze significative.

Uniche condizioni per aumentare le percentuali di soddisfazione e ridurre quelle di complicanza sembrano essere dopo un adeguato counseling con il paziente, una selezione rigorosa, tecnica accurata e follow-up prolungato e meticoloso.

Follow-up

I controlli devono essere particolarmente frequenti nei primi 24 mesi. Gli intervalli possono essere poi progressivamente prolungati, ma il paziente deve essere periodicamente controllato per tutta la vita [32, 51] (VL)

Nell'immediato post-operatorio è importante mantenere la pervietà dei cateteri con idratazione e lavaggi ed è consigliabile la somministrazione di bicarbonato ai pazienti con derivazioni continenti, 2-6 grammi al giorno, per un periodo minimo di 30 giorni.

Successivamente, insieme ad anamnesi ed esame obiettivo, sono sempre necessari [13, 14, 51] (VL) emocromo, VES, esami di funzione renale ed epatica ed esami per lo studio degli equilibri acido-base ed idroelettrolitico (pH venoso, ionemia). Strumenti raffinati per la valutazione della funzione renale, da usare in casi dubbi, sono valutazione del filtrato glomerulare con radioisotopi e renografia con diuretico.

Esame urine ed urinocoltura non sono necessari in assenza di definito sospetto clinico.

Citologie spontanee e citologie da lavaggio (queste ultime specie nelle derivazioni eterotopiche) devono essere fatte da patologi esperti, con particolare attenzione nei primi 24 mesi dopo l'intervento [13, 45] (VL). D'altra parte, l'uretrectomia profilattica (immediata o differita alla lettura dell'esame patologico definitivo) rispetto all'uretrectomia in caso di recidiva uretrale non sembra determinare un vantaggio significativo di sopravvivenza [66, 67] (VL), quindi resta controversa l'utilità del follow up citologico uretrale.

Vitamina B12 ed acido folico devono essere dosati a partire da non prima di due anni dall'intervento [13] (VL) in pazienti in cui sia stata asportata una porzione significativa di ileo terminale (TC e NV).

La diagnostica per immagini (vedi) ha lo scopo di identificare la possibile presenza di neoplasia recidiva o anche insorta all'interno della derivazione (diversion cancer) così come quello di valutare morfologia e funzione del serbatoio, ivi incluso il suo effetto sulle alte vie urinarie.

Non ben definito è il ruolo nel follow-up dell'endoscopia del serbatoio, sempre indicata in caso di sanguinamento dello stesso; nel tentativo di identificare precocemente un diversion cancer alcuni Autori consigliano controlli endoscopici annuali a partire dal terzo anno post-operatorio in tutti i pazienti con DU [63] (VL).

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di riservare la ureterocutaneostomia soltanto a pazienti in cattivo stato generale ai quali si voglia evitare il rischio di una anastomosi intestinale .

L'anastomosi cutanea diretta degli ureteri è associata ad una incidenza molto alta di infezioni delle alte vie urinaria e stenosi dello stoma cutaneo e pertanto richiede spesso l'utilizzo di tutori ureterali. In generale, le soluzioni chirurgiche dopo cistectomia radicale che richiedono l'utilizzo di un'ansa intestinale sono meno soggette al rischio di una stenosi delle anastomosi ureterali e non richiedono di routine l'uso di tutori ureterali.

Si suggerisce di scegliere la derivazione urinaria caso per caso dopo colloquio con il paziente, proponendo quando possibile come prima scelta la derivazione ortotopica.

Al momento attuale non è possibile definire la soluzione chirurgica migliore dopo cistectomia radicale in termini di complicanze e qualità di vita: La neovesica ortotopica rappresenta di fatto la prima scelta in assenza di controindicazioni oncologiche e di severe comorbidità.

Nel riportare le complicanze si suggerisce l'utilizzo del MSKCC complication grade system	Non esistendo alcuna standardizzazione, non è possibile una oggettiva comparazione delle serie, delle misure preventive o terapeutiche messe in atto a riguardo delle complicanze. E' stato proposto nel 2009 dal gruppo del MSKCC di applicare una metodica di descrizione delle complicanze standardizzata già in uso per altri interventi terapeutici
Si raccomanda di continuare il follow up funzionale delle DU tutta la vita	Evidenze di basso livello dimostrano che i controlli devono essere più frequenti nei primi 24 mesi. Gli intervalli possono essere poi progressivamente prolungati, ma il paziente deve essere periodicamente controllato per tutta la vita
Si suggerisce di non effettuare periodicamente l'esame urine e l'urinocoltura in pazienti asintomatici	Le percentuali complessive (considerando tutti i tipi di UD) di batteriuria asintomatica variano dal 66 all'80%; il suo trattamento non sembra essere necessario, neppure in caso di urinocoltura positiva

Bibliografia

1. Nguyen DH, Mitchell ME: Gastric bladder reconstruction. Urol Clin North Am 1991;18:649-57
2. Kurzrock EA, Baskin LS, Kogan BA : Gastrocystoplasty: long-term follow-up. J Urol 1998;160:2182-6
3. Mc Dougal WS: Metabolic complications of urinary intestinal diversion. J Urol 1992;147:1199-1208
4. Tanrikut C , Mc Dougal WS: Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. World J Urol 2004;22:168-71
5. Abraham JB, Young JL, Box GN, Lee HJ, Deane LA, Ornstein DK : Comparative analysis of laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion. J Endourol 2007;21:1473-80
6. Hemal AK, Kolla SB : Comparison of laparoscopic and open radical cystoprostatectomy for localized bladder cancer with 3-year oncological followup: a single surgeon experience. J Urol 2007;178:2340-3
7. Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Craco C, Terrone C, Scarpa RM : open versus laparoscopy-assisted radical cystectomy: results of a prospective study. J Endourol 2007;21:325-9)
8. Wang GJ, Barocas DA, Raman JD, Scherr DS : Robotiv vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. BJU Int 2008;101:89-93
9. Cathelinau X, Jaffe J : Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique ? Curr Opin Urol 2007;17:93-7

10. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, Horenblas S : Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834-44
11. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A: Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit ? *Urology* 2005;66:299-304
12. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Zeybek N, Erten K, Ozgok Y: Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006;77:245-50.
13. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG : Urinary diversion. *Urology* 2007;69(suppl 1A):17-49
14. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE : Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24:305-14
15. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG: Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176:486-92
16. Ali-el-Dein B, Abdel-Latif M, Ashamalla A, Abdel-Rahim M, Ghoneim M : Local urethral recurrence after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution in women: a prospective study. *J Urol* 2004; 171: 275-8
17. Nagele U, Kuczyk M, Anastasisdis AG, Sievert KD, Seibold J, Stenzl A : Radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in females. *Eur Urol* 2006;50:249-57
18. Nesrallah LJ, Almeida FG, Dal'Oglio MF, Nesrallah AJ, Srougi M : Experience with the orthotopic ileal neobladder in women: a mid-term follow-up. *BJU Int* 2005;95:1045-7
19. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, Skinner DG: Radical cystectomy in the elderly. Comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005;104:36-43.
20. Sogni F, Brausi M, Frea B, Martinengo C, Faggiano F, Tizzani A, Gontero P : Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 2008; 71:919-23
21. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, Haehn K, Melchior SW, Thueroff JW : Long-term follow-up of the intussuscepted ileal nipple and the in situ , submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol* 2006;176:155-60.
22. Hautmann RE : Urinary diversion highlights. *Eur Urol* 2006;50:1139-50
23. Thueroff JW, Alken P, Engelmann U, Riedmiller H, Jacobi GH, Hohenfellner R : The Mainz pouch (Mixed Augmentation Ileum 'n Zecum) for bladder augmentation and continent urinary diversion. *Eur Urol* 1985;11:152-60
24. Neal DE : Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Brit Med J* 1985;290:1695-7

25. Yang WJ, Cho KS, Rha KH, Lee HY, Chung BH, Hong SJ, Yang SC, Choi YD : Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer. *Urology* 2006;68:324-7
26. Gerharz EW: Is there any evidence that one continent diversion is any better than any other or than ileal conduit ? *Curr Opin Urol* 2007;17:402-7
27. Pazooki D, Edlund C, Dahlstrand C, Lindholm E, Toernqvist H, Jonsson O : Continent cutaneous urinary diversion is still a valid alternative after cystectomy for bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:468-73
28. Husmann DA, McLorie GA, Churchill BM : A comparison of renal function in the exstrophy patient treated with staged reconstruction versus urinary diversion. *J Urol* 1988;140:1204-6
29. Meyrat BJ, Berger D, Stucky P : Ureterosigmoidostomy: a long-term follow-up of 15 patients with urinary diversion. *Eur J Pediatr Surg* 1991;1:172-6
30. Stoeckle M, Becht E, Voges G, Riedmiller H, Hohenfellner R : Ureterosigmoidostomy: an outdated approach to bladder exstrophy ? *J Urol* 1990;143:770-4
31. Pahernik S, Beetz R, Schede J, Stein R, Thueroff JW : Rectosigmoid pouch (Mainz pouch II) in children. *J Urol* 2006;175:284-7.
32. Samuel JD, Bhatt RI, Montague RJ, Clarke NW, Ramani VA: The natural history of postoperative renal function in patients undergoing ileal conduit diversion for cancer measured using serial isotopic glomerular filtration rate and 99m technetium-mercaptoacetyltriglycine renography. *J Urol* 2006;176:2518-22
33. Song C, Kang T, Hong JH, Kim CS, Ahn H : Changes in the upper urinary tract after radical cystectomy and urinary diversion: a comparison of antirefluxing and refluxing orthotopic bladder substitutes and the ileal conduit. *J Urol* 2006;175:185-9
34. Wiesner C, Pahernik S, Stein R, Hähn K, Franzaring L, Melchior SW, Thüroff JW: Long-term follow-up of submucosal tunnel and serosa-lined extramural tunnel ureter implantation in ileocaecal continent cutaneous urinary diversion (Mainz pouch I). *BJU Int.* 2007;100:633-7
35. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz RW, Pahernik S, Riedmiller H, Thueroff JW: 1.Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol.* 2006;24:315-8
36. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, Vock P, Studer UE ; Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term ? *J Urol* 2002;168:2030-4
37. Hautmann S, Chun KHF, Currilin E, Braun P, Huland H, Juenemann KP : Refluxing chimney versus nonrefluxing LeDuc ureteroileal anastomosis for orthotopic ileal neobladder: a comparative analysis for patients with bladder cancer. *J Urol* 2006;175:1389-94
38. Gerharz EW, Mansson A, Hunt S, Skinner EC, Mansson W: Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol* 2005;174:1729-36
39. Porter MP, Penson DF : Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005 ;173 :1318-22

40. Protogerou V, Moschou M, Antoniou N, Varkarakis J, Baias A, Deliveliotis C : Modified S-pouch neobladder vs ileal conduit and a matched control population: a quality-of-life survey. *BJU Int* 2004;94:350-4
41. Ohrstrom M, Davidsson T, Mansson W, Wohlfart B, Ekelund M : Working capacity and well-being after radical cystectomy and continent cutaneous diversion *Eur Urol* 2006;49:691-7
42. Mansson A, Al Amin M, Malstroem PU, Wijkstroem H, Abol Enein H, Mansson W: Patient-assessed outcomes in swedish and Egyptian men undergoing radical cystectomy and orthotopic bladder substitution-A prospective comparative study. *Urology* 2007;70:1086-90
43. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, Skinner DG : The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 2004;172:1342-7
44. Hassan JM, Cookson MS, Smith JA, Chang SS : Urethral recurrence in patients following orthotopic urinary diversion. *J Urol* 2004;172:1338-41
45. Nieder AM, Sved PD, Gomez P, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS : Urethral recurrence after cystoprostatectomy : implications for urinary diversion and monitoring. *Urology* 2004;64:950-4
46. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cal J, Groshen S, Skinner DG : Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005;173:1163-8
47. Caraway NP, Khanna A, Payne L, Kamat AM, Katz RL : Combination of cytologic evaluation and quantitative digital cytometry is reliable in detecting recurrent disease in patients with urinary diversions. *Cancer* 2007;111:323-9
48. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, Studer UE: Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169:985-90
49. Farnham SB, Cookson MS : Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004;22:157-67
50. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, Thalmann GM: Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute-lesson to be learned. *J Urol* 2006;176:161-6
51. Thorstenson A, Jacobsson H, Onelov E, Holst JJ, Hellstrom PM, Kinn AC : Gastrointestinal function and metabolic control after construction of an orthotopic ileal neobladder in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:14-9
52. Tal R, Sivan B, Kedar D, Baniel J : Management of benign ureteral strictures following radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 2007;178:538-42
53. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS: A comparison of the Bricker versus Wallace ureteroileal anastomosis in patients undergoing urinary diversion for bladder cancer *J Urol* 2007;178:945-8
54. Wood DN, Allen SE, Hussain M, Greenwell TJ, Shah PJR : Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004;172:2300-3
55. Kouba E, Sands M, Lentz A, Wallen E, Pruthi RS: Incidence and risk factors of stomal complications in patients undergoing cystectomy with ileal conduit urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 2007;178:950-4

56. Manoharan M, Reyes MA, Kava BR, Singal R, Kim SS, Soloway MS : Is adjuvant chemotherapy for bladder cancer safer in patients with an ileal conduit than a neobladder ? BJU Int 2005;96:1286-9
57. Mattioli E, Tognoni P, Manfredi V, Gosmar M, Corbu C, Garbero C, Martelli A : Interindividual variability in the absorption of ciprofloxacin and hydrocortisone from continent ileal reservoir for urine Eur J Clin Pharmacol 2006;62:119-21
58. Wood DP jr, Bianco FJ jr, Pontes JE, Heath MA, daJusta D : Incidence and significance of positive urine cultures in patients with an orthotopic neobladder J Urol 2003;169:2196-99
59. Ali-el-Dein B, Shaaban A, Abu-Eideh RH, el-Azab M, Ashamallah A, Ghoneim MA: Surgical complications following radical cystectomy and orthotopic neobladders in women. J Urol 2008;180:206-10
60. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether R :Neoplasia after ureterosigmoidostomy. Dis Colon Rectum 1999;42:1632-8
61. Nitkunan T, Leaver R, Patel HRH, Woodhouse CRJ : Modified ureterosigmoidostomy (Mainz II): a long-term follow-up. BJU Int 2004;93:1043-7
62. Austen M, Kaelble T: Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut. J Urol 2004;172:831-38
63. Gore JL, Saigal CS, Hanley JM, Schenlau M, Litwin M and the Urologic Diseases in America Project: Variations in reconstruction after radical cystectomy. Cancer 2006;107:729-37
64. Berrum-Svennung I, Holmang S : Routine postoperative urography after cystectomy and urinary diversion is not necessary. Scand J Urol Nephrol 2005 ;39 :211-3
65. Meissner C, Giannarini G, Schumacher MG, Thoeny H, Studer UE, Burkhard FC: The efficacy of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer. J Urol 2007;178:2287-90
- 66) Spiess PE, Kassouf W, Brown G, Highshaw R, Wang X, Do KA, Kamat AM, Czerniak B, Dinney CP, Grossman HB. Immediate versus staged urethrectomy in patients at high risk of urethral recurrence: is there a benefit to either approach? Urology. 2006 Mar;67(3):466-71
- 67) Nelles JL, Konety BR, Saigal C, Pace J, Lai J. Urologic Diseases in America Project. Urethrectomy following cystectomy for bladder cancer in men: practice patterns and impact on survival. J Urol. 2008 Nov;180(5):1933-6
- 68) Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brook CM, Cronin AM, Savage C, Raj G, Bochner BH, Dalbagni G, Herr HW, Donat SM. Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology, Eur. Urol., 2008,

5.6.3.3. Radioterapia e terapia trimodale.

Esiste un razionale ?

La cistectomia radicale con linfadenectomia pelvica rappresenta da molti anni il trattamento standard delle neoplasie uroteliali invasive della vescica (T2-T4), con percentuali di sopravvivenza a lungo termine del 40-65% [1 - 4] (VL). Una alternativa alla chirurgia, in pazienti selezionati, è rappresentato da un approccio terapeutico multidisciplinare consistente nella effettuazione di una resezione transuretrale aggressiva della neoplasia (TUR) seguita da una radioterapia definitiva (RT) concomitante alla somministrazione di un farmaco radio sensibilizzante

La combinazione radiochemioterapica si fonda su due principi essenziali:

1) circa il 50% dei pazienti con neoplasia vescicale invasiva o localmente avanzata sviluppano metastasi entro 1-2 anni dalla diagnosi: un miglioramento della sopravvivenza può essere raggiunto impiegando un trattamento sistemico efficace;

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 il danno cellulare in modo sinergico.

La TUR e la RT determinano singolarmente un controllo locale della malattia del 20-40% [5,6] (VL)

I risultati della radio - chemioterapia concomitante sono comparabili alla cistectomia radicale ?

Il cisplatino (alla dose di 100 mg/mq) è stato il farmaco più utilizzato in combinazione con la RT. Un unico studio randomizzato canadese [11] (L) ha evidenziato un aumento del controllo pelvico di malattia e della sopravvivenza a 5 anni in associazione alla RT rispetto alla sola radioterapia (60% versus 41% e 40% versus 32% rispettivamente).

Il successo iniziale della radioterapia concomitante al cisplatino dello studio canadese, ha indotto il North American Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a sviluppare il primo protocollo di preservazione vescicale, l'RTOG 8512, dove i pazienti sono stati selezionati in base alla risposta clinica dopo una prima parte del trattamento radiochemioterapico (40 Gy in 20 sedute e cisplatino 100 mg/mq concomitante) con cistectomia immediata in caso di risposta incompleta o consolidamento radiochemioterapico (24 Gy e cisplatino) nei pazienti in risposta completa. Basandosi sui risultati ottenuti, 66% di risposte complete, 52% di sopravvivenza a 5 anni dei quali il 42% con vescica intatta [12] (VL), l'RTOG ha successivamente verificato l'impatto della chemioterapia neoadiuvante nei protocolli 8802 e 8903 [13,14] (L). In particolare nello studio 8903, 123 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 2 cicli di chemioterapia neoadiuvante (Methotrexate, Cisplatino e Vinblastina: MCV) e trattamento radiochemioterapico o la sola radiochemioterapia analogamente al protocollo 8512. Lo studio è stato chiuso anticipatamente a causa di una inattesa elevata tossicità ematologica [14] (L).

Dal 1995 al 1998, l'RTOG ha valutato l'impatto di frazionamenti radioterapici non convenzionali concomitanti al cisplatino +/- 5-Fluorouracile. Nel protocollo 9506 è stato utilizzato un trattamento ipofrazionato accelerato (3 Gy per 2 sedute/die per 17 giorni),

con dati di risposta completa del 67% e di sopravvivenza a 3 anni del 83% ma con tossicità ematologica di grado III-IV nel 21% dei pazienti [15] (VL). Il passo successivo dell'RTOG nell'approccio trimodale è stato l'utilizzo dell'iperfrazionamento radioterapico e della chemioterapia adiuvante. Nello studio 9706, 52 pazienti sono stati trattati con 2 frazioni al giorno (1.8 Gy alla pelvi e 1.6 Gy sulla neoplasia vescicale a distanza di 4-6 ore) per 12 giorni concomitante al cisplatino, con consolidamento nei pazienti in risposta completa per una dose totale di 64.8 Gy al tumore. Dopo il consolidamento sono stati somministrati 3 cicli di chemioterapia con MCV. La risposta completa del trattamento è stata del 74%, con sopravvivenza globale e con vescica intatta a 2 anni del 61% e 48% rispettivamente [16] (VL).

Nell'RTOG 9906 infine è stato valutato l'impiego del paclitaxel come radio sensibilizzante in aggiunta al cisplatino, con lo stesso schema di iperfrazionamento, seguito da una chemioterapia adiuvante con cisplatino (70 mg/mq) e gemcitabina (1000 mg/mq), meno tossica rispetto allo schema MCV. I risultati preliminari a 2 anni hanno mostrato una risposta completa del 87%, una sopravvivenza del 79% con una tossicità accettabile [17] (VL).

Gli studi RTOG in corso sono 1) lo 0233, randomizzato di fase II di confronto tra cisplatino + paclitaxel o 5-fluorouracile + cisplatino come radio sensibilizzanti in associazione allo schema iperfrazionato seguito da chemioterapia adiuvante con gemcitabina (1000 mg/mq), paclitaxel (50 mg/mq) e cisplatino (35 mg/mq) 2) lo studio 0524 che utilizza il paclitaxel come radio sensibilizzante in associazione a RT convenzionale con l'aggiunta di un anticorpo monoclonale anti Her-2 (trastuzumab) nei pazienti con positività al recettore 3) infine lo studio 0712, randomizzato di fase II, di confronto tra il cisplatino + 5-fluorouracile e la gemcitabina (27 mg/mq) come radio sensibilizzanti in associazione a RT iperfrazionata.

Nella **Tabella 5.6.-1** sono riportati tutti gli studi pubblicati dell'RTOG. Parallelamente agli studi nord americani dell'RTOG sono state pubblicate numerose esperienze internazionali con trattamenti combinati {**Tabella 5.6.-2**}. Le Università di Parigi, Erlangen ed Harvard (Massachusetts General Hospital) hanno per prime sperimentato l'approccio trimodale basato su una TUR radicale seguita da radio-chemioterapia a base di cisplatino. Una delle più chiare dimostrazioni dell'efficacia dell'associazione concomitante radiochemioterapica è riportata nello studio prospettico dell'Università di Parigi che, inizialmente, impiegava la radiochemioterapia con cisplatino e 5-fluorouracile associata a RT iperfrazionata (3 Gy/2 volte die fino a 24 Gy) come regime preoperatorio, e consolidamento con le stesse modalità nei pazienti in risposta completa. Un aggiornamento dei risultati ha mostrato il 77% di risposte complete ed una sopravvivenza a 5 anni del 63% ed un risparmio d'organo nel 60% [18] (VL).

Elevate percentuali di risposte complete (90%) sono state ottenute anche da uno studio italiano con cisplatino e 5-fluorouracile in infusione continua durante radioterapia iperfrazionata (1 Gy 3 volte die per 69 Gy totali) con sopravvivenza globale a 5 anni del 58.5% [19] (VL).

I risultati francesi sono stati supportati da quelli ottenuti dalla rivalutazione retrospettiva della casistica di Erlangen [20] (VL) dove 415 pazienti sono stati trattati con sola RT (125 pazienti) o RT e cisplatino (240 pazienti) o RT e cisplatino + 5 fluorouracile (45 pz) con percentuali di risposta completa a favore dell'associazione RT con cisplatino + 5 fluorouracile (87%) rispetto a RT e cisplatino (66%) od alla sola RT (61%). La sopravvivenza globale è stata del 51%, con il 42% di sopravvivenza con vescica intatta.

Tabella 5.6.-1. Studi RTOG								
Studio	RIF	CT Neoad	RT (Gy)	Radio sensibil.	N° pz.	RC (%)	OS (%)	% OS con vescica intatta
85-12	Tester IJROBP 1993		39.6 + 25.2	CDDP 20 mg/mq gg1,2 x 3	42	66	52	42
88-02	TesterJCO 1996	MCV x 2		CDDP	91	75	51	44
89-03	Shipley JCO 1998	MCV x 2 random		CDDP	123	61 (CT) 55	49 48 (CT)	40 36 (CT)
95-06	Kaufman JCO 2000		Ipo (3 Gy x 2) 24 + 20	CDDP + 5-FU	34	67 – 21% tox 3-4	83 (3aa)	67 (3aa)
97-06	Hagan IJROBP 2003	MCV x 3	Iper (1.8 + 1.6) 45.6 + 19.2	CDDP bisett.	52	74 – 11% tox 3-4	61 (3aa)	48 (3aa)
99-06	Kaufman ASCO 2005	GC x 4		CDDP + paclitaxel	84	87	79 (2aa)	69 (2aa)
CDDP/C= Cisplatino, G=Gemcitabina, F/FU=Fluorouracile, V=Vinblastina, M=Methotrexate								

Analoghi risultati sono stati riportati con l'associazione sincrona di RT + mitomicina e 5 fluorouracile [21] (VL) con tassi di risposta completa del 71%, sopravvivenza a 5 anni del 36% e conservazione vescicale nel 34% dei sopravvissuti.

Tabella 5.6.-2 – Radiochemioterapia definitiva

Autore	N° pz	RT/CT	% RC	% OS (5 aa)	% OS con vescica intatta
Orsatti (95)	76	50 Gy / C+F	81	62	45
Coppin (96)	99	60 Gy / C	70	47	36
Housset (97)	120	64 Gy / C+F	77	63	41
Sauer (98)	333	59 Gy / C – CP	72	56	41
Shipley (02)	190	64.8 Gy / MCV, C	64	54	45
Rodel (02)	415	54 Gy / C, CP, F	72	51	42
Hussain (04)	41	55 Gy / M + F	71	36	40
Tirindelli / Arcangeli (04)	77	69 Gy (1 Gy x 3) / C + F*	90.3	58.5	46.6
Gogna (06)	113	64 Gy / C	70	50	69
Weiss (07)	112	50-59 Gy / C + F	88	63	50
M=Methotrexate, C= Cisplatino, F=Fluorouracile, V=Vinblastina, CP=Carboplatino					
* Infusione continua					

Diversi studi di fase II e III sono stati completati al Massachusetts General Hospital di Boston dal 1986 al 1997, reclutando 190 pazienti con neoplasia vescicale selezionati per la conservazione d'organo sulla base di una risposta completa alla TUR combinata ad una radiochemioterapia diversificata negli anni (chemioterapia neoadiuvante con MCV, RT convenzionale o iperfrazionata associata a cisplatino +/- 5-fluorouracile). Un recente aggiornamento dei risultati [22] (VL) ad un follow up mediano di 6.7 anni ha evidenziato una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 54% e 36% rispettivamente con dati di sopravvivenza con vescica conservata a 5 e 10 anni del 46% e 45%.

Infine, uno studio recente del Trans Tasman Radiation Oncology Group ha reclutato 113 pazienti inseriti in due diversi schemi terapeutici dove il cisplatino settimanale (35 mg/mq) per 6 o 7 cicli è stato associato ad una RT convenzionale (63-64 Gy). Il 70% dei pazienti ha ottenuto una risposta completa al controllo con cistoscopia dopo 6 mesi, mentre la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stata del 50% con il 61% dei pazienti liberi da malattia e con vescica funzionante [23] (VL).

In tutti gli studi la cistectomia viene generalmente utilizzata come terapia di salvataggio dopo una risposta non completa ad un iniziale trattamento di radiochemioterapia d'induzione (studi RTOG) od alla comparsa di recidiva (20-30% dei casi) dopo trattamento definitivo (studi europei): in entrambi i casi la chirurgia è potenzialmente curativa, consentendo comunque di raggiungere una sopravvivenza a 5 anni intorno al 50% [22 - 24] (VL).

Facendo un confronto tra gli studi europei e quelli americani {Tabella 5.6.-3} (VL), 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 (70-80%) negli studi europei che hanno somministrato l'intero trattamento senza effettuare alcuna selezione, rispetto agli studi americani (50-60%) che hanno selezionato i pazienti dopo una prima parte del trattamento in base alla risposta. In generale, quindi, la conservazione vescicale con approccio trimodale garantisce livelli di controllo locale del 60-80% e di sopravvivenza a 5 anni tra il 40 ed il 60% (60-70% nei T2), con conservazione di una vescica perfettamente funzionante nella maggior parte dei pazienti (70-80%), anche se non tutti i pazienti con neoplasia vescicale sono candidabili ad un trattamento trimodale conservativo.

Tabella 5.6.-3 – Confronto studi europei – RTOG

	RTOG	RT / CT definitiva
% RC	61 – 87	71 – 81
% OS (5 aa)	49 – 52	51 – 63
% OS con vescica conservata	38 – 42	40 – 46
% vesciche conservate	50 – 60	70 -80

I pazienti maggiormente responsivi ad un trattamento combinato radiochemioterapico sono quelli con stadio clinico iniziale (T1/G3-T2-T3a, N0), con assenza di idronefrosi o carcinoma in situ multifocale ed iniziale TUR radicale [22 - 24] (VL). Potrebbe essere utile in tal senso avvalersi per la selezione dei pazienti la ristadiatione endoscopica associato ad uno studio radiologico delle alte vie urinarie.

Nuovi farmaci chemioterapici, in particolare la gemcitabina ed i taxani, si sono dimostrati efficaci in associazione con il cisplatino e la RT (sia il paclitaxel sia la gemcitabina sono potenti radio sensibilizzanti). Uno studio italiano [25] (VL) ed uno americano [26] (VL) hanno evidenziato la fattibilità di un regime chemioterapico con gemcitabina combinato con cisplatino e radioterapia, mentre un recentissimo abstract ha dimostrato tassi di sopravvivenza del 76% ad un follow up di 5 anni [27] (VL) con l'utilizzo della gemcitabina come radio sensibilizzante a dosi di 27 mg/mq.

Ad oggi il cisplatino, con o senza 5-fluorouracile, rappresenta il farmaco radio sensibilizzante d'elezione in attesa dei risultati definitivi degli studi randomizzati di confronto con altri radio sensibilizzanti, RTOG 0233 e 0712. I regimi di radioterapia iperfrazionata con 2 o 3 frazioni giornaliere [16, 17, 18, 19] (M) sono apparsi più efficaci nell'indurre e mantenere una risposta completa e nel produrre meno complicanze tardive,

alla stessa dose totale, rispetto ad un regime convenzionale, che comunque rimane ancora il frazionamento radioterapico standard

Esiste un ruolo per la chemioterapia neoadiuvante nella preservazione vescicale?

I vantaggi teorici di una chemioterapia neoadiuvante sono rappresentati dal controllo precoce delle micrometastasi sistemiche eventualmente presenti alla diagnosi, dalla capacità di determinare “in vivo” la chemiosensibilità della neoplasia, dalla riduzione volumetrica della massa neoplastica e del grado di infiltrazione vescicale. La chemioterapia viene meglio tollerata quando somministrata prima della radioterapia e l'esito può avere valore prognostico selettivo per la conservazione vescicale in pazienti in risposta completa. Peralto è anche vero che i pazienti che non rispondono alla chemioterapia potrebbero avere un esito peggiore dovuto al ritardo nell'inizio del trattamento conservativo. Il razionale per l'impiego del trattamento neoadiuvante nel carcinoma vescicale è stato fornito da numerosi studi di fase II che hanno dimostrato la possibilità di ottenere risposte obiettive nel 70% dei casi. Sebbene i trials abbiano mostrato dati promettenti in termini di migliore sinergismo, con downstaging tumorale ed, in alcuni casi, di modesto miglioramento della sopravvivenza, indicando la fattibilità di questo approccio, successivi studi randomizzati di fase III non hanno confermato questi risultati.

Lo studio randomizzato dell'EORTC/MRC [28] (M) rappresenta il più esteso trial (976 pazienti) di chemioterapia neoadiuvante (3 cicli di MCV) pre-cistectomia o RT. Nel braccio con radioterapia, la chemioterapia neoadiuvante ha determinato un modesto miglioramento non significativo della sopravvivenza globale (56.5% versus 50%) e libera da metastasi (54% versus 45%).

Nel Nordic Trial [11] (M), 2 cicli di chemioterapia con adriamicina e cisplatino preRT hanno mostrato un miglioramento del 15% nella sopravvivenza globale a 5 anni solo nei T3-T4 rispetto alla sola RT a spesa di una maggior tossicità.

Da segnalare come nello studio di fase III dell'RTOG 89-03, 2 cicli di chemioterapia neoadiuvante (MCV) prima di un trattamento radiochemioterapico (cisplatino) non abbiano conseguito alcun beneficio statisticamente significativo in termini di controllo locale (61% versus 49%), sopravvivenza globale (48% versus 49%) e libera da metastasi (35% versus 43%) [10] (M). Addirittura nel Danish Trial [29] (M) 2 cicli di chemioterapia (methotrexate e cisplatino) pre radioterapia ha dato risultati peggiorativi sulla sopravvivenza (- 5.6%) ed un aumento importante della tossicità.

Infine, 2 recenti metanalisi hanno confermato come la chemioterapia neoadiuvante prima di un trattamento RT definitivo ottenga piccole e non significative differenze in sopravvivenza. La ABC (Advanced Bladder Cancer) metanalisi del Medical Research Council [30] (H) ha analizzato 3000 pazienti in 11 trial: la sopravvivenza nel sottogruppo di 415 pazienti sottoposto a radioterapia non è stata modificata dall'aggiunta della chemioterapia neoadiuvante con MCV (30% versus 28%, $p=0.334$).

Risultati simili sono stati ottenuti da una metanalisi Canadese [31] (M), dove sono stati analizzati i dati di 3315 pazienti inseriti in 16 trials. I pazienti sottoposti a chemioterapia con methotrexate e cisplatino prima del trattamento radioterapico hanno mostrato un modesto e non significativo aumento della sopravvivenza a 5 anni rispetto alla radioterapia

esclusiva (24% versus 19%, p=0.98). Nelle **Tabelle 5.6.-4 e -5** sono riportati i trials e gli studi randomizzati di chemioterapia neoadiuvante.

Esiste un ruolo per la chemioterapia adiuvante ?

I potenziali vantaggi del trattamento adiuvante sono rappresentati dalla riduzione del rischio di recidiva locoregionale e metastatica nella malattia localmente avanzata (T3-

Tabella 5.6.-4 – CT Neoadiuvante: trials clinici						
Autore	N° pz	CT neo	RT / CT	RC	% OS (5 aa)	% OS con vescica intatta
Kachnik 1997	100	MCV x 2	64.8 Gy / CDDP	66	52	43
Fellin 1997	56	MC x 2	64 Gy / CDDP	50	55	41
Cervek 1998	105	MCV x 4	50 Gy	52	58 (4 aa)	45 (4 aa)
Zapatero 2000	40	MCV x 3	60 Gy	70	84 (4aa)	82 (4 aa)
Tirindelli / Arcangeli 2004	77	MCV x2 vs no CT	69 Gy / MFD / CDDP-FU*	84.6 vs 97	56.9 vs 59.7	47.3 vs 44.7
Perdonà 2008	121	MCV x 2	65 Gy / C-CP	85.7	67.7	51.2
M=Methotrexate, C/CDDP= Cisplatino, FU=Fluorouracile, V=Vinblastina, CP=Carboplatino, MFD=multiple fractions daily (1 Gy x 3), * Infusione continua						

Tabella 5.6.-5 – CT Neoadiuvante: studi randomizzati				
Studio	N° pz	CT neo	Terapia	Risultati
Nordic trial Coppin JCO 1996	325	AC x 2	RT	T1-2 : n.s. T3-4: + 15 %
RTOG 89-03 Shipley JCO 1998	123	MCV x 2	RT + CDDP	n.s. (50% vs 49%)
EORTC/MRC Lancet 1999	976	MCV x 3	RT- Chirurgia	+ 5.5% OS (ns) +20% pCR
Danish trial Sengelov Acta Oncol. 2002	120	MC x 3	RT	Negativo (-5.6% con CT neo)
M=Methotrexate, C/CDDP= Cisplatino, A=Adriamicina, V=Vinblastina, n.s.=non significativo				

T4, N+) e, rispetto alla neoadiuvante, dall'assenza di eventuali ritardi per il trattamento radiochemioterapico. Gli studi RTOG 97-06 e 99-06 hanno infatti valutato l'impatto della chemioterapia adiuvante (MCV o cisplatino + gemcitabina per 3/4 cicli) dopo trattamento combinato radiochemioterapico (radioterapia iperfrazionata associata a radiosensibilizzanti come il cisplatino o cisplatino + paclitaxel). Purtroppo solo il 40% dei pazienti nello studio 97-06 ha completato i cicli di chemioterapia previsti, con dati di sopravvivenza globale e sopravvivenza con vescica conservata a 3 anni del 61% e 48% rispettivamente [12] (VL). Nello studio 99-06 il 72% dei pazienti ha completato il programma terapeutico con sopravvivenza globale e con vescica intatta a 2 anni del 79% e 69% rispettivamente [13] (VL). Tutti questi studi, riassunti in **Tabella 5.6.-6**, sono gravati dalla esiguità numerica del campione considerato (non superiore a 84 pazienti nello studio più ampio), unitamente alla ridotta compliance al trattamento, con inappropriata analisi statistica e conclusioni scarsamente sostenibili.

Tabella5.6.-6 – CT Adiuvante: trials clinici						
Autore	N° pz	RT/CT	CT Ad	% RC	% OS	% vescica conservata
RTOG 97-06	52	64.8 Gy / CDDP	MCV x 3	74	61 (3aa)	48 (3aa)
RTOG 99-06	84	64.8 Gy / CDDP	GC x 4	87	79 (2 aa)	62 (2aa)
Peyromaure Urology 2004	43	60 Gy / CDDP + FU	CF x 2	74	60	
M=Methotrexate, C/CDDP= Cisplatino, V=Vinblastina, G=Gemcitabina, F/ FU=Fluorouracile						

Quale impatto ha il trattamento trimodale sulla qualità di vita ?

Gli effetti a lungo termine sulla funzionalità vescicale dopo trattamento combinato sono stati recentemente valutati da Zietman [28] (VL) e Shipley [29] (VL), che hanno riportato i risultati relativi alle prove urodinamiche ed ai questionari sulla qualità di vita dei pazienti arruolati negli studi di Boston e dell’ RTOG. Ad un follow up mediano di 6 anni il 78% dei pazienti ha mantenuto una normale funzionalità vescicale, con una tossicità tardiva maggiore di grado 3 a livello pelvico del 2-3% ed una funzionalità sessuale conservata nel 50% dei pazienti.

Risultati simili sono emersi da due studi [30, 31] (VL).

Inoltre, la cistectomia per complicanze vescicali o per scarsa funzionalità vescicale dopo radiochemioterapia è raramente riportata (<1%). Negli stessi studi, viene riportata una tossicità intestinale lieve o moderata del 20% e minime alterazioni della sfera sessuale (8 %)

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di utilizzare la terapia trimodale solo in pazienti selezionati nell'ambito di studi clinici controllati

Seppur in mancanza di studi randomizzati di confronto, numerose casistiche suggeriscono come i trattamenti integrati trimodali, TUR e chemioradioterapia, possano offrire un controllo oncologico a lungo termine sia locale che a distanza, con alte percentuali di conservazione della vescica, ma solo in pazienti selezionati con neoplasia singola inizialmente muscolo invasiva (cT2-3a) senza coinvolgimento della alta via escretrice, con TUR radicale e reTUR negativa, assenza di Cis multifocale. A tale proposito è stata opinione prevalente della Consensus Conference (75%) di riservare tale approccio terapeutico a studi clinici controllati.

Bibliografia

1. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol, 1991, 145: 45-50
2. Waehre H, Ous S, Klevmark B, et al: A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer, 1993, 72: 3044-3051
3. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al: Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol, 2001, 165: 1111-1116
4. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol, 2001, 19: 666-675
5. Hall RR: Transurethral resection for transitional cell carcinoma. Probl Urol, 1992, 6:460-70
6. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al: Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. J Urol 1989, 142:1448-53
7. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al: Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long term survivors. J Urol 2003, 170: 1772-1776
8. Shipley WU, Bae K, Efstathiou A, et al: Late pelvic toxicity following bladder sparing therapy in patients with invasive bladder cancer. Analysis of RTOG 8903, 9506, 9706, 9906. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007, 69(suppl 3) 15s
9. Caffo O, Fellin G, Graffer U, et al: 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, 78: 1089-1097
10. Henningssohn L, Wijkström H, Dickman PW, et al Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladdercancer: Radiother Oncol, 2002, 62: 215-225

11. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al: Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definite radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 2901-2907
12. 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: 783-90
13. 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 88-02. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 119.126
14. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al: Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 8903. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 3576-3583
15. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al: The initial results in muscle invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I-II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist*, 2000, 5: 471-476
16. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al: RTOG 97-06: initial report of a phase I/II trial of bladder conservation employing TURB, accelerated irradiation sensitized with cisplatin followed by adjuvant MCV chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 57: 665-672
17. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al: Muscle invading bladder cancer, RTOG protocol 99-06: initial report of a phase I/II trial of selective bladder conservation employing TURBT, accelerated irradiation sensitized with cisplatin and paclitaxel followed by adjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 379s
18. 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
19. Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E, et al: Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 2004, 101: 2540-2547
20. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al: Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long term results. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 3061-3071
21. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, et al: Long term results of a phase II study of synchronous chemo-radiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer*, 2004, 90: 2106 – 2111
22. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al: Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology*, 2002, 60: 62-67
23. Gogna KN, Matthews JHL, Turner SL, et al: Efficacy and tolerability of concurrent weekly low dose cisplatin during radiation treatment of localised muscle invasive bladder transitional cell carcinoma: A report of two sequential phase II studies from the Trans Tasman Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*, 2006, 81: 9-17

24. Coen JJ, Zietman AL, Kaufman DS: Trimodality therapy in the management of muscle invasive bladder cancer: a selective organ sparing approach. Textbook of bladder cancer, Oxford, Taylor Francis, 2006, 569-577
25. Caffo O, Fellin G, Graffer U, et al: Phase I study of Gemcitabine and radiotherapy plus Cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57:1310-1316
26. Kent E, Sandler H, Montie J, et al: Combined modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 2540-2545
27. KS Oh, Soto E, Smith DC, et al: Combined modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: final result of a phase I trial. ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2008, abstract 290.
28. Trialists 1999: Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine for muscle invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *International Collaboration of Trialists. Lancet*, 1999, 354: 533-540
29. Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, et al: Neoadjuvant chemotherapy with Cisplatin and Methotrexate in patients with muscle invasive bladder tumors. *Acta Oncol*, 2002, 41: 447-56
30. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 18;(2):CD005246
31. Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004, 171: 561-9

5.6.3.4. Chemioterapia

La chemioterapia di combinazione con schemi contenenti cisplatino (MVAC e successivamente CDDP-GEM) si è dimostrata efficace nel trattamento della malattia avanzata determinando il 70% di risposte obiettive. Il quesito è se la chemioterapia somministrata in fase precoce (adiuvante o neoadiuvante), trattando le micrometastasi occulte al momento del trattamento locale, possa migliorare la sopravvivenza dei pazienti con malattia localizzata o localmente avanzata.

Qual è il razionale della chemioterapia neoadiuvante ?

I vantaggi della chemioterapia neoadiuvante sono rappresentati dalla capacità di determinare “in vivo” la chemiosensibilità della neoplasia, dalla riduzione volumetrica della massa neoplastica e dell’infiltrazione della parete vescicale (“downstaging e downsizing”) favorendo un intervento chirurgico meno demolitivo, dal controllo precoce delle micrometastasi sistemiche eventualmente presenti e dalla migliore “compliance” del paziente alla chemioterapia in relazione al migliore performance status preoperatorio. Gli svantaggi maggiori sono rappresentati, oltre che dal possibile “overtreatment”, dall’inevitabile ritardo del trattamento radicale e dal rischio di progressione in caso di malattia non responsiva alla chemioterapia. Il razionale per l’impiego del trattamento neoadiuvante si basa su numerosi studi di fase II che hanno dimostrato la possibilità di ottenere, negli stadi precoci di malattia, il 70% di risposte obiettive con circa il 25-30% di risposte patologiche complete, che con lo stadio di malattia alla diagnosi sono fattori prognostici indipendenti di sopravvivenza nei pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante [2-4] (VL); inoltre, il “downstaging” ottenuto con la chemioterapia neoadiuvante è associato ad un miglioramento di sopravvivenza nei pazienti con neoplasie T3-T4 [3](VL). La chemioterapia neoadiuvante non provoca incremento della morbidità dell’intervento chirurgico né della mortalità, dimostrandone una piena fattibilità [2] (M) [5] (H) [6] (L).

Nonostante le premesse interessanti, un’analisi retrospettiva su 7.161 pazienti in stadio III (National Cancer Data Base, 1998-2003), ha messo in evidenza il ridotto utilizzo di chemioterapia perioperatoria (11.6% dei pazienti) ed in particolare della chemioterapia neoadiuvante (1.2%) [7] (VL).

E’ in grado la chemioterapia neoadiuvante di impattare favorevolmente sulla sopravvivenza ?

In tutti i trial clinici di fase III pubblicati fino al 2000 non era stato dimostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza a favore della chemioterapia neoadiuvante non consentendo di giungere a raccomandazioni definitive sull’impiego di tale modalità terapeutica. Nel 2003 uno studio randomizzato SWOG [2] (M) condotto su 317 pazienti con carcinoma infiltrante della vescica T2-T4a di chemioterapia neoadiuvante (3 cicli MVAC) + cistectomia versus sola cistectomia confermò un modesto aumento di sopravvivenza del braccio trattato con chemioterapia versus la sola chirurgia (77 versus 46 mesi $p=0.06$).

I dati individuali dei pazienti inseriti in 2 trials randomizzati di chemioterapia neoadiuvante condotti negli anni '90 (arruolamento: 1985–1997) comprendenti 620 pazienti con neoplasia vescicale infiltrante T1G3, T2–T4aNXM0 trattati con cisplatino + adriamicina (Nordic 1) e cisplatino + methotrexate (Nordic 2) sono stati valutati in una analisi combinata pubblicata nel 2004 [8] (H), con evidenza di riduzione del rischio di morte del 20% (HR: 0.80 - 95% C.I. 0.64–0.99) a favore del trattamento neoadiuvante con sopravvivenza globale a 5 anni del 56% nel braccio sperimentale versus 48% nel braccio di controllo. Tale dato corrisponde ad una riduzione del rischio assoluto di morte del 8%.

Nel 2004 fu pubblicata una metanalisi di 16 studi clinici (3315 pazienti) pubblicati per esteso o sotto forma di abstracts a congressi, condotti fra il 1984 ed il 2002 [9] (H), di cui 11 studi (2605 pazienti) potevano essere valutati per la sopravvivenza globale con evidenza di riduzione del rischio di morte del 10% (HR: 0.90; $p=0.02$). La valutazione degli otto trials che avevano utilizzato schemi di combinazione con cisplatino, aveva riportato una riduzione del rischio di morte del 13% (HR: 0.87; $p=0.006$) corrispondente ad una riduzione del rischio assoluto del 6.5%.

Nel 2005 l'Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration ha condotto una metanalisi dei dati individuali di 3005 pazienti di 11 studi randomizzati (alcuni dei quali già considerati nella metanalisi di Winquist) di chemioterapia neoadiuvante + trattamento locale (radioterapia o cistectomia) versus trattamento locale [10] (H). Questa metanalisi, eccetto l'undicesimo studio successivamente inserito, era la rivalutazione di quella precedente pubblicata su Lancet nel 2003 [11] (H) relativa ai dati di 2688 pazienti di 10 studi clinici randomizzati che aveva evidenziato una riduzione del 13% del rischio di morte a favore della chemioterapia neoadiuvante (HR: 0.87; $p=0.016$).

E' stato evidenziato un beneficio clinico associato alla chemioterapia neoadiuvante di combinazione "platinum-based" (HR= 0.86; $p=0.003$) con riduzione del 14% del rischio di morte, il che equivale ad un vantaggio assoluto di sopravvivenza del 5% e ad un vantaggio assoluto del 9% in termini di "disease-free survival" a 5 anni (HR: 0.78; $p<0.0001$), indipendentemente dal tipo di trattamento locale eseguito e dai sottogruppi di pazienti considerati. L'entità del beneficio osservato è inferiore a quanto ritenuto di rilevanza clinica nei singoli studi che costituiscono la metanalisi.

Negli ultimi quattro anni sono stati pubblicati diversi studi di fase II o retrospettivi con Qualità dell'Evidenza "very low" in cui sono stati valutati i nuovi schemi di chemioterapia di associazione di cisplatino con gemcitabina e/o taxani {Tabella 5.6.-7}. Lo studio retrospettivo su casistica del MSKCC di chemioterapia neoadiuvante con gemcitabina e cisplatino [12] (VL) depone per l'equivalenza dello schema CDDP + GEM versus MVAC in termini di risposte complete patologiche, di "downstaging" della neoplasia e di sopravvivenza libera da malattia. Gli studi contenenti l'associazione con taxani (paclitaxel e docetaxel) [13 - 14] (VL) riportano tossicità di grado III e IV WHO (prevalentemente midollari) che compromettono l'aderenza al programma neoadiuvante.

Uno studio retrospettivo multistituzionale giapponese [15] (VL) ha valutato di trattamenti chemioterapici perioperatori nella pratica clinica. Su 913 pazienti analizzati, sottoposti a cistectomia radicale, 341 erano stati trattati con chemioterapia perioperatoria (MEC o MVAC) neoadiuvante, adiuvante o ambedue: è stato evidenziato un aumento di sopravvivenza a favore della chemioterapia adiuvante solo nei pazienti con neoplasia pT2b-pT3N0 e non sui pazienti pT2a, PT4 e/o N+ e a favore della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti T3N0, sottolineando l'efficacia della chemioterapia perioperatoria solo nella malattia localizzata.

Tabella 5.6.-7 - CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE (fase II)							
Autore	N° pz	Braccio di studio	PFS a 5aa	OS a 5aa	Risposte obiettive (RO)	Beneficio CT	QoE
Bamias '04 [13]	50 T2-T4a NOM0	CDDP + docetaxel (3 cicli)	52.47 %	51.92 % 93.33 %	36.6% RC	si	VL
Nieuwenhuijzen '05 [16]	52 N+ 31 21	M-VAC HD-MVAC (4 cicli)	NR	42% 19% 0%,	29% RC 57% PR 14% SD + PD	si	VL
Smith '08 [14]	31 tot - 22 val T2-T3 37 tot - 29 val T4/N+	3 cicli 6 cicli Paclitaxel + GEM + CBDCA	NR	NR	Risposte pT0: 32% resez. chirurgica: 83%	no per tossicità (neutropenia e infezioni)	VL
CDDP: cisplatino; GEM: gemcitabina; CBDCA: carboplatino; HD: alte dosi; MVAC: metotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino; MVEC: metotrexate, vinblastina, epirubicina, cisplatino; MEC: metotrexate, epirubicina, cisplatino, metotrexate; GC: gemcitabina, cisplatino; PFS: progression free survival; DFS: disease free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio; RR: relative risk ratio; QoE: qualità dell'evidenza; NR: non riportato							

Qual'è il razionale della chemioterapia adiuvante ?

I vantaggi del trattamento adiuvante sono rappresentati da una più corretta definizione del rischio di recidiva in relazione alla stadiazione patologica, dall'assenza di ritardo del trattamento chirurgico potenzialmente curativo. I principali svantaggi sono rappresentati dalla difficoltà di somministrare la chemioterapia in un paziente con "performance status" compromesso da un intervento demolitivo e dall'impossibilità di realizzare un eventuale approccio chirurgico "bladder sparing".

E' in grado la chemioterapia adiuvante di impattare favorevolmente sulla sopravvivenza ?

Gli studi clinici prospettici randomizzati condotti fino al 2001 (6 studi) [17] (H), sottodimensionati per quanto riguarda la numerosità del campione, avevano prodotto risultati contrastanti. Solo 2 di questi, che utilizzavano schemi di chemioterapia oggi superati, avevano evidenziato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale e di intervallo libero da progressione [18 - 19] (VL) in favore della chemioterapia adiuvante.

Nel 2005 il gruppo ABC ha condotto una metanalisi dei dati individuali di 491 pazienti dai sei studi clinici randomizzati condotti fino ad allora (di cui uno non pubblicato) [17] (H). Nonostante la limitazione della metanalisi dovuta al numero ridotto dei pazienti, al fatto che quattro dei 6 studi inclusi erano stati interrotti al momento della analisi ad interim, non permettendo così di trarre conclusioni definitive, è stata evidenziata una riduzione del rischio di morte del 25% (hazard ratio: 0.75; $p=0.019$) a favore del gruppo trattato con chemioterapia ma il dato è ancora controverso.

Una "pooled analysis" [20] (H) dei cinque studi di fase III pubblicati negli anni '90 ha valutato la sopravvivenza globale in 350 pazienti (5 studi) e l'intervallo libero da malattia in 273 pazienti (4 studi). E' stato evidenziato un beneficio significativo in termini sia di sopravvivenza globale (rischio relativo 0.74; $p=0.001$) che di intervallo libero da malattia (rischio relativo: 0.65; $p<0.001$) a favore del gruppo trattato.

Dal 2004 sono stati pubblicati diversi studi di chemioterapia adiuvante nei pazienti ad alto rischio di ricaduta con risultati non conclusivi. {Tabella 5.6.-8}

Da segnalare lo studio di Lehman [2] (M) che ha confermato la non inferiorità dello schema di chemioterapia CM versus MVAC con un migliore profilo di tossicità per a favore dello schema CM, e lo studio di Park [25] (L) che suggerisce una possibile stratificazione dei pazienti da avviare a trattamento adiuvante basata oltre che sullo status linfonodale, sull'infiltrazione linfo-vascolare evidenziata all'esame istologico.

All'ASCO 2008 sono stati presentati i risultati dello studio multicentrico randomizzato italiano (non ancora pubblicato per esteso al momento della stesura delle linee guida) [28] (M) di chemioterapia adiuvante con 4 cicli di cisplatino e gemcitabina versus lo stesso schema differito alla ripresa di malattia in 194 pazienti ad alto rischio di ricaduta (T2,G3-T4 e/o N+). Ad un follow-up mediano di circa 32 mesi, non vi sono differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale ed intervallo libero da malattia a 3 anni: 67% (braccio di controllo e chemioterapia alla ricaduta) versus 48% (chemioterapia adiuvante) e 47% versus 35% rispettivamente, con un trend statisticamente non significativo a favore della chemioterapia differita alla ricaduta.

Tabella 5.6.-8 - CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Autore	Tipo di studio	N° paz	stadio	Tipo CT	Obiettivi	Risultati	QOE
Flechon '06 (21)	Fase II	30	pT2- T4, N0-N2	4cicli CDDP/GEM	1)fattibilità 2)tossicità, TTP, OS	Fattibile, buona tolleranza	VL
Lehman '05 (22)	Fase III Non inferiorità	327	pT3a-T4a e/o N+	3 CM vs 3 MVEC	Confronto efficacia dei 2 schemi a 5aa	CM non inferiore per PFS, OS cancro-specifica e OS globale	M
Lehman '06 (23)	Fase III	49 (previsti100)	pT3a-T4a e/o N+	3cicli MVAC/ MVEC vs controllo	Efficacia CT adiuvante	Interim analysis: STOP per vantaggio braccio trattato	L
Walz '08 (24)	Caso-controllo	274	pT3a-T4a e/o N+	129 pz CT: MVAC o GC	Efficacia CT adiuvante	No differenza per OS globale e cancro-specifica	L
Park '07 (25)	Retrospectivo	260	35% N+ 48% LVI	3-6 cicli MVAC o GC	Efficacia CT a 5 aa in N+ e LVI	Efficacia confermata N+ (N2) e LVI	L
Suzuki '06 (26)	Retrospectivo	56 (1987-98)	pT3a-T4a e/o N+	MVAC o MEC	Efficacia CT a 3 aa	Aumento DFS: 45% a 3 aa	VL
Bamias '04 (27)	Di coorte	92	>pT3 o N+	4 cicli CBDCA- taxolo	1) Fattibilità 2)tossicità, DFS, OS	Fattibile, buona tolleranza	L

CDDP: cisplatino; GEM: gemcitabina; CBDCA: carboplatino; HD: alte dosi; MVAC: metotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino; MVEC: metotrexate, vinblastina, epirubicina, cisplatino; MEC: metotrexate, epirubicina, cisplatino; CM: cisplatino, metotrexate; GC: gemcitabina, cisplatino; PFS: progression free survival; DFS: disease free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio; RR: relative risk ratio; QoE: qualità dell'evidenza; NR: non riportato

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di considerare la chemioterapia neoadiuvante dopo discussione con il paziente a riguardo del rapporto costo/beneficio

Si suggerisce di non eseguire la chemioterapia adiuvante

 **Per il trattamento dei pazienti con linfadenopatie multiple si rinvia al trattamento della neoplasia metastatica.**

La chemioterapia neoadiuvante con schemi contenenti Cisplatino ha una tossicità accettabile e determina un modesto beneficio assoluto in termini di sopravvivenza globale in pazienti T2 ÷ T4 / N0 ÷ N2 / M0 clinici (5% - 6.5%).

La chemioterapia adiuvante è fattibile ma un beneficio assoluto non è stato ancora dimostrato univocamente mediante studi clinici di buona o alta qualità.

Non esistono studi randomizzati che confrontino la chemioterapia neoadiuvante alla adiuvante.

Non ci sono studi che dimostrano l'equivalenza dei due schemi standard per la malattia metastatica nel setting di adiuvante e neoadiuvante. L'unico studio disponibile è di tipo retrospettivo condotto su casistica esigua.

Non è standardizzato il numero di cicli di chemioterapia da utilizzare in fase perioperatoria (neoadiuvante e adiuvante)

Bibliografia

- 1) Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, et al. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology* 2007, 69:62-79
- 2) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003, 349:859-866
- 3) Schultz PK, Herr HW, Zhang ZF, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994, 12:1394-1401
- 4) Novara G, De M, V, Gottardo F, et al.: Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer* 2007, 110:1715-1722
- 5) Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999, 354:533-540
- 6) Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001, 19:4005-4013
- 7) David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al.: Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 178:451-454, 2007

- 8) Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004, 45:297-303
- 9) Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004, 171:561-569
- 10) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005, 48:202-205
- 11) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003, 361:1927-1934
- 12) Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008, 113:2471-2477
- 13) Bamias A, Deliveliotis C, Karayiannis A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin in patients with high-risk resectable bladder carcinoma: long term results. *Eur Urol* 2004, 46:344-350
- 14) Smith DC, Mackler NJ, Dunn RL, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Urol* 180:2384-2388, 2008
- 15) Matsui Y, Nishiyama H, Watanabe J, et al. The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer: a multiinstitutional retrospective study in Japan. *Int J Clin Oncol* 2005, 10:133-138
- 16) Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Meinhardt W, et al. Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for histologically proven lymph node positive bladder cancer. *J Urol* 2005, 174:80-85
- 17) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005, 48:189-199
- 18) Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991, 145:459-464
- 19) Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992, 148:302-306
- 20) Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. *Cancer* 2006, 106:783-788
- 21) Flechon A, Fizazi K, Gourgou-Bourgade S, et al. Gemcitabine and cisplatin after radical cystectomy for bladder cancer in an adjuvant setting: feasibility study from the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers. *Anticancer Drugs* 2006, 17:705-708
- 22) Lehmann J, Retz M, Wiemers C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005, 23:4963-4974

- 23) Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006, 97:42-47
- 24) Walz J, Shariat SE, Suardi N, et al. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer does not alter cancer-specific survival after cystectomy in a matched case-control study. *BJU Int* 2008, 101:1356-1361
- 25) Park J, Park S, Song C, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in transitional cell carcinoma of the urinary bladder with lymph node involvement and/or lymphovascular invasion treated by radical cystectomy. *Urology* 2007, 70:257-262
- 26) Suzuki S, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Impact of adjuvant systemic chemotherapy on postoperative survival in patients with high-risk urothelial cancer. *Int J Urol* 2004, 11:456-460
- 27) Bamias A, Deliveliotis C, Aravantinos G, et al. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced bladder cancer: a study by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Urol* 2004, 171:1467-14704
- 28) Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, et al. Adjuvant chemotherapy (AC) with cisplatin + gemcitabine (CG) versus chemotherapy (CT) at relapse (CR) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) submitted to radical cystectomy (RC). An Italian multicenter randomised phase III trial. *JCO* 2008, 26: May suppl; abst 5023
- 29) Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000, 18:3068-3077

5.7. Neoplasia metastatica

5.7.1. Chemioterapia

Il carcinoma della vescica in fase metastatica dimostra notevole aggressività e prognosi infausta a breve termine in assenza di trattamento sistemico. Con la sola terapia di supporto la mediana di sopravvivenza non supera, infatti, i 4- 6 mesi. La sopravvivenza a lungo termine è 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. La risposta alla terapia con cisplatino, farmaco di scelta nelle neoplasie uroteliali, è solitamente rapida e più evidente a carico delle metastasi linfonodali piuttosto che 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 [1] (VL) L'efficacia della chemioterapia sistemica dipende anche dalla tipologia dei pazienti trattati (performance status, comorbidità) e dal tipo di risposta alla terapia; infatti, negli studi di fase III, la chemioterapia ha determinato un aumento della sopravvivenza solo nei pazienti responsivi, soprattutto se con risposta completa e a buona prognosi (buon performance status, metastasi non viscerali o ossee, valori normali di fosfatasi alcalina e lattico deidrogenasi) [2] (L) [3] (H) I pazienti con ridotto performance status o malattia viscerale (prognosi sfavorevole) spesso presentano, invece, una scarsa tollerabilità ai regimi polichemioterapici e una pressoché totale assenza di risposte complete [4] (VL)

Lo studio prospettico randomizzato pubblicato nel 1990 da Logothetis [5] (H) ha definito il regime MVAC (methotrexate, vinblastina, adriblastina, cisplatino) lo standard di trattamento chemioterapico nei pazienti con malattia localmente avanzata e metastatica riportando risposte obiettive del 65% versus 46% con CISCA (ciclofosfamide, doxorubicina e cisplatino) e sopravvivenza globale mediana di 48.3 versus 36.1 settimane rispettivamente. In seguito, con l'obiettivo di aumentare l'attività del regime MVAC, l'EORTC ha confrontato in uno studio randomizzato di fase III il regime standard MVAC, con una schedula più intensificata di alte dosi (HD-MVAC) con l'utilizzo di fattori di crescita leucocitari [6] (H). Sebbene la sopravvivenza libera da progressione sia stata significativamente migliore nel braccio di HD-MVAC (9.1 versus 8.2 mesi, $p = .037$), la percentuale di risposte globali e la sopravvivenza mediana sono state simili in entrambi i bracci di trattamento. Un recente aggiornamento di questo studio con un follow up a sette anni ha però dimostrato una sopravvivenza mediana a cinque anni significativamente

più elevata, 21.8% (95% C.I. 14.5-29.2%), nel braccio HD-MVAC nei confronti del 13.5% (95% C.I. 7.4-19.6%, p = 0.042) nel braccio MVAC [7] (VL).

Più recentemente l'uso dello schema gemcitabina-cisplatino (GC) è stato confrontato con il classico regime MVAC in uno studio di fase III condotto su 405 pazienti [8] (H). Lo studio ha dimostrato risultati sovrapponibili nei due bracci di trattamento: ad un follow up mediano di diciannove mesi la sopravvivenza globale è stata di 13.8 mesi con GC e di 14.8 mesi con il regime MVAC (HR: 1.4; C.I. 0.82-1.32; p = .75) con un migliore profilo di tossicità a favore del regime GC. Tali dati sono stati confermati ad un follow-up più lungo con sopravvivenza globale a 5 anni simile nei due bracci: 14 mesi versus 15.2 mesi per GC ed MVAC rispettivamente (p = 0.66). Inoltre, questo stesso studio ha confermato che i pazienti senza malattia viscerale avevano una sopravvivenza mediana di 18.4 mesi e una sopravvivenza a 5 anni del 21%, mentre nei pazienti con malattia viscerale la sopravvivenza mediana era di 10.3 mesi e la sopravvivenza a 5 anni del 6.8% [9] (VL). Attualmente pur essendo entrambi i regimi (MVAC e GC) considerati standard nel trattamento della neoplasia vescicale metastatica l'associazione GC è quella più largamente utilizzata nella pratica clinica. {Tabella 5.7.-1}

Il regime di chemioterapia raccomandato dipende evidentemente dall'eventuale presenza di comorbidità mediche come malattie cardiache, polmonari, renali o epatiche.

Ad esempio, nei pazienti con funzionalità renale compromessa, spesso dovuta a ostruzione estrinseca delle vie urinarie da parte della malattia, la sostituzione del cisplatino con il carboplatino può essere presa in considerazione, anche se dati, definitivi di confronto sono insufficienti. Solo uno studio randomizzato di fase II su 110 pazienti, che ha confrontato la combinazione di cisplatino-gemcitabina (GP) con carboplatino-gemcitabina (GC), ha dimostrato una tossicità accettabile in entrambi i bracci di trattamento ma un'efficacia minore dello schema GC nei confronti dello schema GP: il tempo alla progressione è stato rispettivamente di 7.7 e di 8.3 mesi, la sopravvivenza mediana 9.8 e 12.8 mesi e la sopravvivenza ad 1 anno di 37.3% e 63.6%. [10] (M). Pertanto l'uso del carboplatino non può essere raccomandato in pazienti in grado di tollerare il cisplatino.

Le combinazioni di cisplatino-paclitaxel o carboplatino-paclitaxel sono state valutate in alcuni studi di fase II con risultati variabili in termini di risposte globali e di sopravvivenza mediana. Queste differenze sono probabilmente dovute alla differente selezione e al numero esiguo dei pazienti inseriti negli studi [11-17] (VL).

Due studi randomizzati di fase III hanno confrontato regimi contenenti i taxani e il tradizionale MVAC. Il primo, condotto dall'ECOG, che valutava il regime di carboplatino-

Tabella 5.7.-1: regimi di trattamento e schedule		
REGIME	FARMACI	SCHEDULA
Cisplatino/ Gemcitabina	Cisplatino Gemcitabina	70 mg/m ² giorno 2 1000 mg/m ² giorno 1,8,15 ciclo ripetuto ogni 28 giorni
MVAC	Methotrexate Cisplatino Vinblastina Doxorubicina	30 mg/m ² giorno 1,15,22 70 mg/m ² giorno 2 3 mg/m ² giorno 2,15,22 30 mg/m ² giorno 2 ciclo ripetuto ogni 28 giorni

paclitaxel versus MVAC è stato precocemente concluso per scarso reclutamento dopo aver arruolato 85 pazienti. I pazienti sottoposti a carboplatino-paclitaxel hanno avuto una sopravvivenza mediana di 13.8 mesi, i pazienti sottoposti ad M-VAC di 15.4 mesi ($p = .65$) [18] (VL).

Il secondo studio condotto dal gruppo cooperativo Ellenico ha randomizzato 220 pazienti a ricevere MVAC o Docetaxel-Cisplatino (DC). I pazienti sottoposti ad MVAC hanno mostrato migliori risultati in termini di percentuale di risposte (54.2% versus 37.4%, $p = .017$), tempo mediano alla progressione (9.4 versus 6.1 mesi, $p = .003$) e sopravvivenza mediana (14.2 versus 9.3 mesi, $p = .026$) [19] (H).

Vari studi di fase II non randomizzati, di qualità molto bassa, hanno valutato schemi in seconda linea di trattamento dopo MVAC. Studi condotti su un esiguo numero di pazienti trattati con paclitaxel-carboplatino settimanali [20] (VL) o gemcitabina-docetaxel [21] (VL) hanno riportato risposte obiettive variabili dal 30 al 50%, con durata della risposta di circa 4-5 mesi. La vinflunina (alcaloide della vinca non ancora disponibile in Italia) ha determinato in uno studio di fase II, in pazienti in progressione dopo schema contenente cisplatino il 67% di controllo di malattia con una sopravvivenza libera da progressione di tre mesi e sopravvivenza globale di circa 7 mesi [22] (VL).

L'unico studio di fase II randomizzato in seconda linea (AUO trial AB 20/99), condotto su 30 pazienti, ha valutato l'associazione gemcitabina-paclitaxel con due schedule di somministrazione ogni 3 (G 100 mg/m² gg. 1,8/21 e P 175 mg/m² gg. 1/21) ed ogni 2 settimane (G 1250 mg/m² gg. 1/14 e P 120 mg/m² gg. 2/14) con evidenza del 44% di risposte obiettive con un tempo alla progressione di 11 mesi a favore dello schema trisettimanale [23] (L).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di eseguire la chemioterapia nei pazienti metastatici (M+)

Le terapie di prima linea più efficaci attualmente sono gli schemi cisplatino-gemcitabina e MVAC. Il primo schema è gravato da minore tossicità. Nella pratica clinica, in pazienti già trattati con cisplatino in prima linea, pur in assenza di studi randomizzati, può essere preso in considerazione uno schema contenente taxani (carboplatino-taxolo; gemcitabina-taxolo)

Bibliografia

- 1) Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, et al: MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder: clinical significance and comparison with other prognostic factors. *Cancer*, 2000, 88: 2598-605
- 2) Tannock I, Gospodarowicz M, Connolly 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
- 3) Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ et al: A randomised comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*, 1992, 10:1066-1073
- 4) Bajorin Df, Dood PM, Mazumdar M et al: Long-term survival in metastatic transitional-

- cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol*, 1999, 117: 3173-3181
- 5) Logothetis CJ, Dexeus F, Finn L et al: A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC in advanced metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*, 1990, 8: 1050-1055
 - 6) Sternberg CN, De Mulder PHM, Schornagel JH et al: Randomized phase III trial of high-dose intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol no. 30924. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2638-2646
 - 7) Sternberg CN, De Mulder PHM, Schornagel JH et al: Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 50-54
 - 8) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational multicenter phase III study. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 3068-3077
 - 9) Von der Maase H, Sengelow L, Roberts JT et al: Long term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine and cisplatin with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23: 4602-4608
 - 10) Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al: Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase II trial. *Eur Urol*, 2007, 52: 134-141
 - 11) Redman BG, Smith DC, Flaherty L et al: Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 1844-1848
 - 12) Burch PA, Richardson RL, Cha SS et al: Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. *J Urol*, 2000, 164: 1538-1542
 - 13) Dreicer R, Manola J, Roth BJ et al: Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 1058-1061
 - 14) Small EJ, Lew D, Redman BG et al: Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional cell carcinoma: the importance of survival as a clinical endpoint. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 2537-2544
 - 15) Vaughn DJ, Manola J, Dreicer R, et al: Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2002, 95: 1022-1027
 - 16) Meluch AA, Greco FA, Burris HA, et al: Paclitaxel and gemcitabine for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Res Network. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 3018-3024
 - 17) Kauffman DS, Carducci MA, Kuzel TM, et al: A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol*, 2004, 22: 393-397.
 - 18) Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al: Phase III trial of methotrexate, vinblastine,

doxorubicin and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer*, 2004, 100: 1639-1645.

- 19) Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) versus MVAC with GCSF in advanced urothelial carcinoma: A multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 220-228.
- 20) Kouno T, Ando M, Yonemori K, et al: Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. *Eur Urol*, 2007, 52: 1115-22
- 21) Dumez H, Martens M, Selleslach J, et al: Docetaxel and gemcitabine combination therapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a phase II and pharmacologic study. *Anticancer Drugs*, 2007, 18: 211-8
- 22) Culine S, Theodore C, De Santis MA et al: Phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer*, 2006, 94: 1395-401
- 23) Fechner G, Siener R, Reimann M, et al: Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract*, 2006, 60: 27-31
- 19) Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) versus MVAC with GCSF in advanced urothelial carcinoma: A multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 220-228.
- 20) Kouno T, Ando M, Yonemori K, et al: Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. *Eur Urol*, 2007, 52: 1115-22
- 21) Dumez H, Martens M, Selleslach J, et al: Docetaxel and gemcitabine combination therapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a phase II and pharmacologic study. *Anticancer Drugs*, 2007, 18: 211-8
- 22) Culine S, Theodore C, De Santis MA et al: Phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer*, 2006, 94: 1395-401
- 23) Fechner G, Siener R, Reimann M, et al: Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract*, 2006, 60: 27-31

5.7.2. Terapia chirurgica

Il trattamento medico chemioterapico è l'unica modalità che si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza in studi di fase 3. Lo schema M-VAC aveva già dimostrato capacità di indurre risposta in caso di malattia misurabile nel 72% dei casi e remissione completa nel 36% dei casi. In particolare sopravvivenze di lungo termine erano state osservate nei pazienti che avevano ottenuto una remissione clinica completa, mentre la sopravvivenza dei pazienti che dopo risposta erano stati sottoposti a chirurgia risultava circa doppia dei pazienti non sottoposti a chirurgia. Infine, già dalle prime esperienze, risultava evidente come il trattamento fosse più efficace nei pazienti con localizzazione esclusivamente linfonodale rispetto ai pazienti con metastasi viscerali [1] (VL).

Molto poche le segnalazioni di letteratura relative all'impiego elettivo della chirurgia per il trattamento della malattia metastatica, dove la maggioranza sono costituite da case reports.

Da un'esperienza in origine di 309 pazienti con malattia metastatica o non operabile [2] (VL), sottoposti a chemioterapia a base di cisplatino trattati presso il Memorial Sloan Kettering di New York, 207 avevano una malattia (T4 N0 M0 o T3-4 N2-3 M0) candidabile ad una successiva integrazione con chirurgia. Del totale, 80 (39%) risultavano suscettibili di chirurgia. Di questi pazienti 34 (42%) sono sopravvissuti da 9 mesi a 5 anni. Le sedi di malattia negli 80 operati erano 32 con tumore fisso $\pm$ linfonodi pelvici, 31 adenopatie pelviche di grosso volume, 17 con linfonodi retroperitoneali. Le risposte registrate furono la remissione clinica completa in 24, la remissione clinica parziale in 44, mentre 12 registrarono una non risposta. Delle 24 remissioni complete, 16 non avevano malattia attiva nel residuo, 8 avevano malattia attiva residua. Dei 44 con remissione parziale, solo 7 non avevano malattia attiva nel residuo. Sette pazienti risultarono non resecabili. In relazione alla presenza di malattia attiva nel residuo, 20/49 (41%) dei pazienti con malattia attiva nel residuo hanno registrato remissione mantenuta versus 14/24 (58%) di quelli senza malattia attiva nel residuo.

La sopravvivenza a 5 anni era del 29% tra i pazienti con malattia attiva nel residuo, del 41% tra quelli senza malattia attiva nel residuo, solo dell'8% (1/12) tra i pazienti che rifiutarono la chirurgia radicale dopo una risposta maggiore, dello 0% tra i 7 pazienti con malattia non resecabile. In questa serie non si registrarono complicanze postoperatorie significative né necessità di re-intervento. Una esperienza ha valutato 11 pazienti con malattia metastatica ai linfonodi retroperitoneali, dei quali 4 come malattia esclusiva (cistectomia pregressa) e 7 contestuale a tumore primitivo vescicale e metastasi linfonodali pelviche, sottoposti a chemioterapia primaria di diverso tipo e successiva chirurgia [3] (VL). Sette pazienti hanno registrato remissione clinica completa e 4 remissione parziale. Solo uno per gruppo non aveva malattia attiva nel residuo. Sette pazienti hanno avuto ripresa di malattia entro un anno e 10 sono deceduti con una sopravvivenza mediana di 8 mesi. Un paziente è stato recuperato con ulteriori trattamenti ed è vivo e libero da malattia.

La sopravvivenza libera da malattia a 4 anni risulta del 36%. L'assenza di malattia o una persistenza in non più di 2 linfonodi, dimostrava una certa associazione con il rischio di

recidiva e la sopravvivenza globale. La morbidità risultava significativa (sanguinamento), ma specie nei pazienti con vescica in sede. Non si registrarono mortalità peri-operatoria o necessità di re-intervento.

È disponibile una serie di 31 pazienti trattati presso l'MD Anderson di Houston con chirurgia di sedi metastatiche da carcinoma a cellule transizionali [4] (VL). La malattia era sincrona al tumore primitivo in 7 casi e metacrona in 24 casi. La maggioranza (22 pazienti) aveva ricevuto un trattamento chemioterapico primario, 4 postoperatorio e 5 nessun trattamento medico. Le sedi di malattia erano: polmone (24 o 77%), linfonodi non pelvici (4 o 13%), encefalo (2 o 7%), sottocute (1 o 3%). L'istologia dimostrava persistenza di carcinoma uroteliale esclusivo in 25 pazienti (80%), carcinoma combinato in 4 pazienti (13%), assenza di residuo vitale in 2 pazienti (7%). La radicalità è stata possibile in 30/31 pazienti. L'intervallo mediano alla ripresa di malattia è stato di 7 mesi. Il 42% dei pazienti è stato successivamente ri-trattato fino a 4 volte con chirurgia associata in alcuni casi a chemioterapia. La sopravvivenza globale mediana risultava di 33 mesi dalla diagnosi di metastasi e di 23 mesi dalla chirurgia. Nove (33%) pazienti sono sopravvissuti almeno 3 anni dalla prima chirurgia. Di questi 2 sono successivamente deceduti per malattia e 2 per altre cause. Dei 5 rimasti vivi e liberi da malattia, 2 hanno una sopravvivenza maggiore di 5 anni. Nessun fattore clinico tra età, sesso, razza, sede primitivo, durata chemioterapia, istologia pre- e post-chirurgia ha dimostrato una qualche associazione con i risultati. Una morbidità di grado lieve è stata registrata in 7 casi. Il postoperatorio è risultato più lungo di un giorno per i pazienti sottoposti a chirurgia toracica rispetto a chirurgie di altre sedi (6 giorni versus 5).

Poche ulteriori segnalazioni recenti riportano di pazienti per i quali la chirurgia è stata aneddoticamente impiegata per localizzazioni metastatiche. In una segnalazione [5] (VL), due pazienti con metastasi retroperitoneali sono stati resi liberi da malattia dopo chemioterapia e chirurgia, ma solo uno ha mantenuto la risposta. In un'altra segnalazione di 2 casi con localizzazioni singole polmonari [6] (VL), una chirurgia toracica non associata a trattamento chemioterapico ha permesso una remissione clinica mantenuta in un paziente. Alcune segnalazioni di localizzazioni cutanee hanno riportato occasionale risposta di lunga durata [7, 8] (VL).

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di considerare la chirurgia delle malattia metastatica linfonodale sotto-diaframmatica solo quando responsiva alla chemioterapia dopo discussione con il paziente riguardo al rapporto costo/beneficio.

Gli elementi disponibili di letteratura sono limitati, di scarsa numerosità, condizionati da numerosi ed inemendabili bias di selezione della popolazione in studio. Le segnalazioni disponibili, dotate di una qualche strutturazione metodologica, portano comunque a riflettere che un trattamento chirurgico complementare al termine della chemioterapia può associarsi ad un controllo a lungo termine della malattia metastatica.

L'opinione prevalente della Consensus Conference (78%) è stata a favore dell'opzione chirurgica in tutti i casi tecnicamente possibili (48%) o specifiche categorie di pazienti (30%).

Dal punto di vista della morbidità, la chirurgia delle metastasi sembra fattibile e non condizionata da severi effetti collaterali.

Bibliografia

- 1) Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, et al: Chemotherapy for Bladder Cancer: Treatment Guidelines for Neoadjuvant Chemotherapy, Bladder Preservation, Adjuvant chemotherapy, and Metastatic Cancer. *Urology*, 2007, 69 (Suppl 1A): 62–79
- 2) Herr HW, Donat SM, Bajorin DF: Post chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol*, 2001, 165: 811–814
- 3) Sweeney P, Millikan R, Donat MS et al: Is there a therapeutic role for post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma? *J Urol*, 2003, 169: 2113–2117
- 4) Siefker-Radtke, Walsh GL, Pisters LL et al: Is there a therapeutic role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? MD Anderson experience. *J Urol*, 2004, 171: 145–148
- 5) Kim JK, Wakabayashi Y, Kushima R et al: Retroperitoneal lymph node dissection in patients with intraaortocaval lymph node metastases of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Int J Urol*, 2004, 11: 243–247
- 6) Tanis PJ, Zondervan B, van de Wiel A, van Tets WF: Surgery for isolated lung metastasis in two patients with bladder cancer. *Urology*, 2005, 66: 881
- 7) Gowardhan B, Mathers ME, Feggetter JGW: Twenty-three years of disease-free survival following cutaneous metastasis from a primary bladder transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2004, 11: 1031–1032
- 8) Ku JH, Yeo WG, Park MY, et al: Metastasis of transitional cell carcinoma to the lower abdominal wall 20 years after cystectomy. *Yonsei Med J*, 2005, 46: 181–3

5.8. Neoplasie rare della vescica

Il 99% dei tumori della vescica sono di tipo epiteliale e di questi il 90% è transizionale. L'istotipo è considerato un fattore prognostico anatomo-patologico rilevante ma per essere tale deve presentarsi in forma “pura” (ovvero senza componente transizionale classica). Altrimenti vi è accordo nel parlare di “differenziazione” che invece ha un significato prognostico ben diverso .

Gli istotipi non transizionali più frequenti sono rappresentati dal carcinoma squamoso, dall'adenocarcinoma e dal carcinoma a piccole cellule. Non vi è accordo sull'utilità di un grading di queste forme, mentre vi è accordo sull'assenza di un grading per il carcinoma a piccole cellule. Lo staging resta il principale fattore prognostico del carcinoma squamoso e dell'adenocarcinoma (quest'ultimo spesso in stadio avanzato all'esordio) mentre il carcinoma a piccole cellule ha una prognosi pessima anche nelle forme localizzate. L'impiego dell'immunoistochimica è di ausilio diagnostico nella diagnosi di carcinoma a piccole cellule [1] (VL). E' fondamentale la diagnosi differenziale di queste tre forme con il carcinoma uracale e da adenocarcinomi del colon metastatici.

Le neoplasie ad istologia atipica della vescica, ovvero i carcinomi non transizionali, sono forme infrequenti nei paesi occidentali, costituendo circa il 3-5% delle neoplasie. La frequenza è più elevata in altre aree geografiche in relazione ad esposizioni che favoriscono la cancerogenesi di alcuni specifici istotipi. Così è a seguito di infestazione da biliarzia nei paesi dell'Africa, alla quale si associa l'insorgenza del carcinoma squamoso ed in minor misura dell'adenocarcinoma. Esistono inoltre condizioni precancerogene che si associano a determinati istotipi, come l'etrofia vescicale che è condizione favorente l'insorgenza dell'adenocarcinoma o come un precedente trattamento radioterapico regionale, che spesso è reperito nell'anamnesi di pazienti con diagnosi di alcune forme di sarcoma, precipuamente l'angiosarcoma.

Classificazione anatomo-patologica

Si distinguono otto diversi tipi:

- neoplasie uroteliali,
- neoplasie squamose,

- neoplasie ghiandolari,
- tumori neuroendocrini,
- tumori melanocitici,
- tumori mesenchimali,
- tumori linfoidi ed ematopoietici,
- tumori miscellanei.

Tra i tumori a primitività vescicale, dopo le neoplasie uroteliali, le più frequenti sono l'adenocarcinoma e il carcinoma squamocellulare. Meno frequenti sono i vari tipi di sarcoma ed i tumori neuroendocrini che includono il carcinoma a piccole cellule ed i paragangliomi [1] (VL). Una combinazione degli istotipi è possibile e spesso osservata.

5.8.1. Carcinoma Squamocellulare (SCC)

Esiste una distinzione importante tra forme di SCC della vescica associate ad infestazione da bilharzia e quelle non associate a tale infestazione. Questa differenza ha rilievo sia in ambito epidemiologico, etiopatogenetico che terapeutico [2, 3] (VL).

SCC non associato a bilharziosi.

Dai dati SEER, lo SCC della vescica non associato ad infezione da bilharzia, che rappresenta la forma che si manifesta nei paesi occidentali, costituisce circa il 2,1% dei tumori vescicali, con un rapporto tra i generi solo lievemente a sfavore del sesso maschile (M/F 1,3/1 – 1,8/1). È stato ipotizzato un rischio di sviluppare malattia del 10% negli individui che hanno portato per 10 anni o più un catetere a permanenza.

Dal punto di vista anatomo-patologico, la sede più frequente è il trigono, ma è possibile in tutti i distretti vescicali. Le forme non infiltranti sono infrequenti, e la maggioranza delle diagnosi avviene per forme profondamente infiltranti se non localmente avanzate. Come per tutte le forme di SCC, la diffusione è prevalentemente locoregionale, con una relativamente bassa incidenza di metastasi a distanza.

Dal punto di vista della prevenzione, è stato sollevato il problema per i soggetti con trauma spinale, per i quali sono stati adottati diversi eterogenei protocolli di screening in alcuni centri. Non è peraltro disponibile una forza sufficiente per raccomandare uno screening sistematico in questi soggetti, sebbene una particolare attenzione dovrebbe essere riservata a quelli che versano in questa condizione da più di 10 anni.

SCC associato a bilharziosi.

Si tratta della malattia neoplastica più frequente in Egitto (59%) [4] (VL) ed è comunque una malattia ad elevata frequenza in Iraq, territorio di Giza, Arabia Saudita, Yemen e Sudan. Rappresenta in queste aree dal 59 all'81% dei tumori vescicali. Il rapporto di genere è nettamente a sfavore del sesso maschile (M/F: 4-5/1). L'età di insorgenza è circa 10-20 anni prima delle forme non associate a bilharziosi. L'etiopatogenesi è ritenuta multifattoriale. Vi contribuiscono la disfunzione epatica, l'irritazione meccanica, le

infezioni batteriche secondarie sovrapposte, carenze di vitamine A e B, fumo di tabacco, pesticidi, calcolosi e farmaci antibilharziosi. I batteri secernono beta glucuronidasi che libera carcinogeni e promuovono la produzione di nitrosamine. La malattia è reperita in fase più avanzata rispetto alle forme non associate all'infestazione a seguito della sovrapposizione dei sintomi con quelli determinati dalla bilharziosi, dallo scarso livello sociale e culturale che condiziona le aree geografiche interessate dalla malattia e dalla carenza di programmi di screening.

Trattamento

La malattia tende ad avere una prognosi severa. In una serie pubblicata nel 1980, relativa a 120 pazienti del Royal Marsden Hospital, la sopravvivenza era risultata solo del 16%.

La radioterapia esterna esclusiva ha fornito risultati sconsolanti. In una serie di 51 pazienti (solo 4 con stadio T2) un trattamento a 55 Gy aveva permesso una sopravvivenza mediana di 14,3 mesi e quella a 5 anni a 3 del 26,9%. In una serie di 48 pazienti sottoposti a RT, la sopravvivenza a 5 anni risultava del 16,7% per i T2 e del 4,8% per i T3.

In entrambe le forme la chirurgia radicale rappresenta il trattamento con maggiori possibilità di controllo della malattia. La malattia tende ad avere una diffusione più facilmente locale che sistemica. Sebbene si ritenga che le possibilità di controllo della malattia con chirurgia radicale siano simili a quelle che si sono ottenute nel TCC, sopravvivenza di lungo termine è riportata complessivamente tra poco sopra il 30% ed il 40%.

Nelle forme non associate alla bilharziosi, su tutte le forme letali, la recidiva locale è stata considerata la causa determinante il decesso nell'86%. La sopravvivenza a 5 anni risulta del 64% nei pazienti senza recidiva locale versus 14% in quelli con recidiva locale. In queste forme una radioterapia preoperatoria è stata proposta allo scopo di migliorare i risultati, ma non ci sono sufficienti dati di letteratura per sostenere questa opzione.

Nelle forme associate alla bilharziosi si è assistito solo negli ultimi anni ad un miglioramento dei risultati della chirurgia radicale, con un aumento della sopravvivenza a 5 anni dal 27% al 50% [4] (VL). In accordo con questo voluminoso studio retrospettivo, non è verificata una sostanziale differenza di prognosi rispetto al carcinoma a cellule transizionali. Anche in queste forme le recidive locali sono molto frequenti (75% dei fallimenti) nonostante margini positivi siano riportati attorno all'8.8%. Lo stato linfonodale è associato alla prognosi: la sopravvivenza a 5 anni risulta del 18-23% per i pazienti con metastasi linfonodali verso il 35-53%. Nei pazienti con linfonodi indenni. Una RT postoperatoria aveva dimostrato un miglioramento dei risultati a 5 anni in uno studio randomizzato dell'inizio degli anni '90 del secolo scorso: 44-49% Vs 25%.

Non sono disponibili elementi definiti sul ruolo della chemioterapia in queste forme. Se l'impiego di epiadriamicina sia pre- e che post chirurgia aveva dimostrato un miglioramento della sopravvivenza a 2 anni dal 38% al 73%, un altro studio con 4 farmaci (EPI, VCR, VP16, IFO) non ha mostrato effetti significativi. Le metastasi a distanza sono sempre state infrequenti (tra l'8 ed il 10%), ma sono aumentate (23%) con l'incremento della sopravvivenza a 5 anni.

Il grado e le categorie pT e pN sono parametri associati con il rischio di metastasi a distanza: 11% se nessun fattore è presente, 29.5% se è presente un fattore, 51% se è presente > 1 [3] (VL). Era dimostrata una tendenza sfavorevole per i pazienti il cui specimen chirurgico contenesse uova di bilharzia. La RT pelvica non previene le metastasi

a distanza.

Non sono ancora disponibili dati conclusivi relativi all'impiego di nuovi farmaci (Gemcitabina e Taxani), già entrati in uso per lo SCC di altra origine, dove hanno fatto registrare alcuni promettenti risultati.

Da un'esperienza retrospettiva di Cleveland [5] (VL) sono stati raccolti 65 pazienti con SCC della vescica non associati ad infestazione da bilharzia, dei quali 45 sono risultati rivalutabili dopo verifica del materiale biologico disponibile e rilettura della diagnosi e 35 valutabili per il follow-up.

In questa serie sono state valutate come possibili condizioni precancerose la presenza di SCC in situ, la metaplasia squamosa cheratinizzante anche la metaplasia squamosa non cheratinizzante e l'iperplasia verrucosa squamosa.

Tra gli elementi anamnestici di rilievo in questi pazienti risultava come non vi fosse riscontro di infezione da bilharzia, non precedenti di carcinoma uroteliale a cellule di transizione, non precedenti di patologie neurologiche vescicali.

Solo 4 pazienti sono stati trattati con cistectomia parziale, tutti gli altri con cistectomia radicale. Lo stadio alla diagnosi era T1 in solo il 2%, T2 nel 31%, T3 nel 60% e T4 nel 7%. Il 24% aveva metastasi linfonodali alla diagnosi. Solo il 7% aveva una malattia di grado 1, il 64% di grado 2 ed il 29% di grado 3.

Dopo un follow-up esteso a 175 mesi, il 6% ha presentato recidiva locale ed il 37% metastasi a distanza. Uno stadio $T \geq 3$ si associava al rischio di metastasi. Dieci pazienti sono deceduti per malattia, 9 dei quali entro 2 anni. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è risultata del 43%. Gli autori concludono che la chirurgia radicale pare determinare un'aspettativa di sopravvivenza cancro-specifica confrontabile a quello del carcinoma a cellule transizionale (37% in questa serie opposta a quanto riportato con TUR + RT ~ 2%).

Da questo studio si conferma che le forme di neoplasia vescicale squamocellulare (in questo caso non associate ad infestazione da bilharzia) richiedano più frequentemente un trattamento chirurgico radicale in relazione alla maggior probabilità di una forma infiltrante la tonaca muscolare od oltre rispetto alle forme transizionali e come conseguenza delle caratteristiche biologiche della malattia che tende ad avere più facilmente un'evoluzione locale. Non sono disponibili informazioni sufficienti per sostenere un ruolo di trattamenti complementari.

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di trattare il carcinoma squamo-cellulare con la chirurgia radicale quando possibile

La malattia è quasi sempre diagnosticata con uno stadio avanzato ($T \geq 2$). La prognosi è confrontabile con il carcinoma transizionale. La chirurgia radicale costituisce il trattamento di maggiore efficacia, e deve avere come obiettivo la massima radicalità.

5.8.2. Adenocarcinoma

L'adenocarcinoma della vescica è il terzo istotipo per frequenza relativa nei paesi occidentali, con una incidenza pari a 0,5% e 2% di tutte le neoplasie vescicali [2]. Da dati SEER relativi ad un anno di osservazione (1977-8) la frequenza di adenocarcinoma era dello 0,7% tra 4045 soggetti con nuova diagnosi di neoplasia vescicale. Questo istotipo ha la caratteristica di essere la forma più comune negli individui portatori di estrofia vescicale. Si è calcolato che in questi soggetti il rischio di sviluppare la malattia sia del 4% nell'arco dell'intera vita.

Nei paesi dove è endemica l'infestazione da bilharzia, la frequenza relativa è più elevata ed è poco inferiore al 10%.

Dal punto di vista clinico la malattia si manifesta inizialmente con ematuria, associata possibilmente con sintomi del basso tratto urinario. Usualmente la neoplasia è sessile, può interessare tutti i quadranti e nel 50% dei casi è multifocale. Pressoché sempre la malattia è diagnosticata quando infiltrante.

La prognosi è stata storicamente considerata sfavorevole con sopravvivenze a 5 anni riportate dallo 0 al 31%. Istologicamente si riconoscono vari tipi, classificati in maniera non omogenea. Tra quelli più frequentemente riportati ci sono la varietà mucinosa, ad anello con castone, enterica, e cellule chiare. Alcuni autori riportano anche di una varietà papillare e quella non altrimenti specificata.

Il trattamento della malattia ha visto l'impiego della resezione transuretrale, della chirurgia parziale e radicale, della radioterapia e della chemioterapia.

La TUR non costituisce un trattamento elettivo, se non limitatamente alle rarissime forme non infiltranti. La chirurgia parziale dovrebbe essere considerata solo per selezionati casi di adenocarcinoma uracale, dove dovrebbe essere inclusa l'asportazione dell'uraco e parzialmente dell'ombelico. Nella maggioranza dei casi la chirurgia radicale è il trattamento che ha offerto la più elevata capacità di controllo della malattia (fino all'80% di sopravvivenza a 5 anni) pur con alcune esperienze non confortanti (0% di sopravvivenza a 5 anni).

L'adenocarcinoma non è una malattia elettivamente radio- o chemiosensibile. Dopo RT, è riportata una sopravvivenza a 5 anni < 20%. Una radioterapia preoperatoria non ha mostrato miglioramenti della sopravvivenza a 5 anni in una piccola serie di 25 pazienti.

Le esperienze con chemioterapia sono limitate a pochi casi, con risultati generalmente insoddisfacenti.

Dallo studio di Ghoneim del 1997 [4] (VL), relativo all'impatto della cistectomia radicale, su 1026 pazienti, 117 risultano portatori di adenocarcinoma. La sopravvivenza a 5 anni di questi pazienti risultava del 46,4% versus 46,7% delle forme transizionali, 50,3% di quelle da carcinoma squamocellulare e del 35,8% di quelle non classificate. Queste differenze non avevano una significatività statistica.

Una serie retrospettiva è stata riportata nel 2006 da autori egiziani del National Cancer Institute [6] (VL) su 192 pazienti, costituenti il 5,2% delle cistectomie effettuate nel periodo 1994-2003. Il 35,9% dei pazienti, tendenzialmente con stadio $pT \geq 2b$, avevano ricevuto RT 50 Gy in 25 frazioni con 3 campi: 1 anteriore e 2 posteriori). 28 avevano una variante mucinosa, 14 ad anello con castone, 20 papillare e 130 NAS. Si sono registrati ben 10 decessi postoperatori (5,2%), 2 dei quali a seguito di sanguinamento esofageo secondario a biliarziosi. La sopravvivenza a 5 anni libera da malattia risultava del $46 \pm$

4%, ed è indipendente da genere e grado, ma associata ad analisi uni e multivariata a categoria pT, pN, istotipo (più sfavorevole per le varianti mucinoso e anello con castone), e trattamento con RT postoperatoria (favorevole). In particolare il trattamento RT riduceva significativamente il rischio di recidiva locale dal 32% al 3%, pur con differenze importanti tra i due gruppi (malattia più avanzata nei soggetti sottoposti a RT). Gli autori concludono che il comportamento sia simile alle forme squamocellulari e probabilmente alle forme uroteliali, che la RT complementare sia efficiente, nonostante i pazienti sottoposti a RT avessero caratteristiche peggiori. Poiché in questa esperienza era evidente un'associazione con l'infestazione da bilharzia, non è possibile traslare completamente in contesto occidentale questa ultima indicazione.

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di trattare l'adenocarcinoma con la chirurgia radicale quando possibile

La chirurgia radicale costituisce il trattamento di maggiore efficacia. Radioterapia e chemioterapia non hanno provata efficacia.

5.8.3. Tumori neuroendocrini della vescica, il carcinoma a piccole cellule

Il carcinoma a piccole cellule della vescica si può presentare in forma esclusiva o più frequentemente associata ad altro istotipo, tipicamente il carcinoma a cellule transizionali a componente a piccole cellule caratterizza una malattia particolarmente aggressiva, con elevata tendenza alla disseminazione, analogamente a quanto accade con la controparte ad origine polmonare.

La frequenza relativa tra le neoplasie vescicali è tra lo 0,5 e lo 0,7% [2] (VL). Uno studio prospettico monocentrico olandese [7] (VL) ha considerato la fattibilità di un trattamento conservativo in 25 pazienti con carcinoma a piccole cellule (non esclusivo) della vescica. Undici presentavano una malattia combinata: con TCC in 8 casi (TCC > 70% in 4), ed anche con altro istotipo (adenocarcinoma, sarcoma, tumore a grandi cellule), ma in nessuno di questi l'istotipo terziario era significativamente rappresentato. Il programma prevedeva un intento di cura conservativo nella malattia ad estensione limitata (T < 4, N0-1, M0) costituito da TUR e chemioterapia primaria (inizialmente utilizzato M-VAC, successivamente PEI e ancora successivamente PE per 4 cicli oppure CTX-EPI-VP16 in caso di non idoneità al CDDP seguiti da RT da 56 a 70 Gy) per i pazienti con performance status (ECOG) ≤ 2 o TUR e RT per i pazienti con performance status > 2, ed un trattamento palliativo (consistente in chemioterapia non ulteriormente specificata) nei pazienti con malattia estesa (qualsiasi T, N > 1 o M1). Dei 17 con malattia limitata, 10 hanno effettuato chemioterapia primaria e radioterapia. Uno è deceduto per tossicità da terapia ed uno è risultato assolutamente refrattario al trattamento (progressione durante terapia). Si sono registrate 8 (47%) remissioni complete. La sopravvivenza mediana di questo gruppo è stata di 14 mesi (4-52 mesi) con una sola ripresa locale a 2 anni riscattata con cistoprostatectomia radicale ed exitus a 52 mesi. Sette pazienti avevano malattia limitata e inadeguato performance status, 5 hanno effettuato TUR e radioterapia registrandosi 3

remissioni complete e due non risposte. Due pazienti non suscettibili di radioterapia sono stati sottoposti a cistoprostatectomia. La sopravvivenza mediana di questo gruppo è stata di 6 mesi (4-84 mesi), con il paziente deceduto ad 84 mesi per una seconda neoplasia. Complessivamente è stato possibile indurre una remissione completa in 11/17 (64.7%) pazienti con malattia limitata, con una sopravvivenza globale mediana di 15 mesi (3-84 mesi). Degli 8 pazienti con malattia avanzata, 6 erano suscettibili di chemioterapia primaria, ma solo 3 hanno accettato: la sopravvivenza di questi è stata di 6,16 e 17 mesi. Sette pazienti di 8 sono deceduti di malattia, uno è vivo con ripresa di malattia ad 8 mesi da intervento chirurgico radicale. La sopravvivenza mediana è risultata di 5 mesi (2-17 mesi). Sebbene i risultati siano profondamente condizionati da un'estrema eterogeneità di caratteristiche cliniche e di trattamento la sopravvivenza può migliorare con l'introduzione di combinazioni di chemioradioterapia.

Una politica di conservazione d'organo nella "malattia limitata" sembra fattibile, ma non pare avere un impatto rilevante sul controllo definitivo della malattia. Del tutto opposti infatti i risultati di uno studio monocentrico statunitense [8] (VL) relativo a 44 soggetti con carcinoma a piccole cellule della vescica, dei quali 27 (61.4%) con forma pura, 13 (29.5%) con associato TCC e 4 (9.1%) con associato un altro istotipo. In questa serie la diagnosi è avvenuta a seguito di episodio di ematuria nel 68.2% e come riscontro durante follow-up per TCC nel 9.1%. Il follow-up mediano è stato di 3.2 anni (47.5-87.7).

Dei 12 pazienti con stadio II (AJCC 2002, corrispondente a stadio T2, N0, M0), sottoposti a chirurgia (radicale in 7, radicale + chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino in 1, parziale in 3 e TUR in 1), il 50% ha avuto progressione di malattia, ma 8/12 (66.7%) risultavano vivi e liberi da malattia al termine dello studio. Diversamente dei 13 pazienti con stadio III sottoposti a chirurgia (radicale in 8, radicale + chemioterapia neoadiuvante in 2, radicale + radioterapia neoadiuvante in 2, parziale in 2), l'84.6% ha avuto una ripresa di malattia, e solo 2/13 (15.4%) risultava libero da malattia al termine dello studio. Molto simile è stato il destino clinico dei 19 pazienti con stadio IV (AJCC 2002, corrispondente a stadio qualsiasi T, N1-3 o M1), sottoposti a chemioterapia primaria in 7 casi e a chemioterapia post-chirurgia radicale in 10. 17 ha avuto progressione di malattia e solamente 2/19 (10.5%) risultavano liberi da malattia al termine dello studio (2 dei 10 sottoposti a chirurgia e chemioterapia adiuvante). La differenza nella sopravvivenza è statisticamente significativa se si confrontano lo stadio II con lo stadio III e con lo stadio IV, mentre non risulta differenza significativa tra lo stadio III e lo stadio IV. Non sono state registrate differenze in funzione dell'istologia (puro versus combinato).

Da questo studio deriva che i pazienti con questa malattia dovrebbero essere sottoposti a chirurgia radicale ad esclusione di quelli metastatici (M1). Una terapia complementare non trova indicazioni nei casi di malattia di stadio II (T2) mentre questa dovrebbe essere considerata nei casi di malattia stadio III. Simili i risultati di uno studio multicentrico americano ed europeo [9] (VL) relativo a 65 soggetti con carcinoma a piccole cellule della vescica, dei quali 32% con forma pura, 55% con associato TCC e 9% con associato un altro istotipo. In questa serie la diagnosi è avvenuta a seguito di episodio di ematuria nell'88%. Il 65% aveva una storia di fumo di tabacco. Il follow-up mediano è stato di 21 mesi (1-122), con 8 pazienti con follow-up non disponibile. Del totale 38 (59%) erano stati sottoposti a cistectomia radicale, 10 (16%) sono stati sottoposti a radioterapia (informazione mancante su RT nel 37%) e 23 (36%) a chemioterapia (informazione mancante su chemioterapia nel 36%). Le terapie potevano essere combinate. Il 68% dei pazienti sono deceduti per malattia con sopravvivenza a 1, 1.5, 3 e 5 anni del, 56%, 41%, 23% e 16%. Nessun elemento clinico tra età, genere, sintomi, fumo, coesistenza di altre istologie si è dimostrato associarsi alla

prognosi, così come il trattamento (radioterapia, chemioterapia e chirurgia). Solamente lo stadio $\leq T2$ dimostrava una marginale associazione con la prognosi: la sopravvivenza a 1 anno risultava infatti del 58% versus 25% dei pazienti con stadio $> T2$. Gli autori derivano di una generale cattiva prognosi della malattia, dove uno stadio relativamente precoce si associa ad una possibile miglior prognosi. Non determinato il ruolo delle terapie complementari.

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di trattare i tumori neuroendocrini della vescica con la chirurgia radicale quando possibile

Il tumore neuroendocrino della vescica è una malattia ad elevata aggressività. La chirurgia radicale costituisce il trattamento di maggiore efficacia, e deve avere come obiettivo la massima radicalità.

5.8.4. Paraganglioma vescicale (feocromocitoma)

In una case series cinese [10] (VL), sono riportati 6 casi di feocromocitoma vescicale. Il sintomo iniziale era un'ipertensione parossistica in 4 pazienti, cefalea e vertigine durante minzione in 3 pazienti. Un'elevazione di catecolamine o derivati era riportata in 2 casi. Quattro pazienti sono stati trattati con farmaci simpatico-litici ed 1 è risultato non responsivo. Tre sono stati sottoposti a TUR. In uno di questi si è registrata ipertensione non controllata durante procedura che ha richiesto conversione a cistectomia parziale. Tre pazienti sono stati direttamente sottoposti a cistectomia parziale.

Gli autori concludono che, conseguentemente alla scarsa frequenza dell'evento, la definizione delle procedure diagnostiche non è chiara. Una terapia medica pre-chirurgia è comunque indicata. Una chirurgia tradizionale (cistectomia parziale) è considerata preferibile a TUR o laparoscopia per: 1) minori problemi di fluttuazione pressoria intraoperatoria; 2) minore probabilità di margini positivi; 3) più elevata probabilità di forme maligne tra i feocromocitomi extrasurrenali ($> 30\%$). Da una serie taiwanese [11] (VL) di 10 casi feocromocitoma a comportamento aggressivo (metastatico), in effetti 4 erano di origine extrasurrenalica, e di questi uno vescicale. Questo singolo caso presentava metastasi linfonodali alla chirurgia. Alla data della pubblicazione il paziente era libero da malattia (follow-up non riportato).

Il paraganglioma vescicale è una condizione morbosa molto rara. La diagnosi è spesso conseguenza di un work-up per sindrome ipertensiva. La prognosi è abitualmente favorevole, trattandosi più spesso di forme clinicamente benigne. Tuttavia è riportato come le forme extrasurrenaliche abbiano più frequentemente un comportamento aggressivo rispetto alle forme surrenaliche. La chirurgia parziale costituisce trattamento efficace. Una contestuale linfadenectomia può essere considerata tenuto conto della segnalazione di casi con interessamento linfonodale. Un trattamento medico con simpatico-litici deve essere approntato prima della chirurgia.

5.8.5. Sarcoma della vescica

Un'esperienza monocentrica [12] (VL) ha riportato 21 pazienti con sarcoma vescicale, dei quali 2 sono stati esclusi per età pediatrica (totale valutabili 19). Un precedente di fumo di tabacco riguardava 6 (31.6%) soggetti. L'istologia era leiomiiosarcoma (LMSA) in 14 (73.7%), angiosarcoma in 3 (15.8%) e non classificato in 2 (10.5%). Il trattamento è consistito in chirurgia (3 TUR, 8 cistectomie radicali, 3 cistectomi parziali, 2 exenterationes pelviche), terapie integrate con EPI-dacarbazina o VCR-EPI-CDDP per le forme metastatiche, palliazione in 1. Un trattamento neoadiuvante (RT/ChT) ed adiuvante è stato effettuato in 3 e 3 pazienti, rispettivamente. La malattia era di alto grado in 12 (75%) pazienti, metastatica ai linfonodi in 2 (15.4%), con margini chirurgici positivi in 4/16 (25%). Dopo un follow-up compreso tra 1 e 175 mesi si sono registrate 3 recidive locali (16%) e 13 metastasi a distanza (53%). La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è risultata del 59%. Dei 10 pazienti suscettibili di salvataggio ulteriore, solo uno è stato riscattato. Gli unici parametri associati alla prognosi nei pazienti chirurgici sono risultati l'invasione vascolare, lo stato linfonodale e soprattutto lo stato dei margini chirurgici. L'istotipo non risulta significativo (tendenza favorevole per LMSA versus angiosarcoma).

Gli autori concludono che la prognosi rimane indipendente da istologia. La chirurgia radicale (margini negativi) è un trattamento potenzialmente efficace. Il ruolo delle terapie integrate è da definire. Il trattamento di salvataggio per i pazienti non curati al primo intento è inadeguato. In una piccola serie di 13 pazienti osservati presso il John Hopkins di Baltimora [13] (VL) con lesioni vascolari della vescica sono stati riportati 3 emangiomi (di 1.1 – 3.2 cm), 3 iperplasie endoteliali intravascolari papillari (Masson lesions), tutte di diametro < 1 cm, e tutte con pregressa RT per altre cause, 2 malformazioni artero venose (AVM) di diametro di 5.5 e 5.8 cm (una con iperplasia pseudoepiteliomatosa), 1 emangioendotelioma epitelioido, muscolo infiltrante (per natura), costituito da un nodulo unico. Tutte queste lesioni hanno avuto decorso favorevole dopo TUR. Sono altresì state riportate 4 casi di angiosarcoma di diametro tra 3 e 5.8 cm, dei quali 2 avevano una storia di pregressa RT per altre cause. Tutti i 4 pazienti sono deceduti entro 6 mesi. In un'altra esperienza vengono riportati 13 casi di angiosarcoma [14] (VL), 3 dei quali chiaramente radioindotti. Sono stati tutti sottoposti a trattamento multimodale comprendente la chirurgia, la radioterapia adiuvante e la chemioterapia. La sopravvivenza complessiva a 5 anni è stata del 35%.

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di trattare il sarcoma della vescica con la chirurgia radicale quando possibile

Il sarcoma della vescica è una malattia aggressiva. La chirurgia radicale costituisce il trattamento di maggiore efficacia, e deve avere come obiettivo la massima radicalità.

5.8.6. Tumore fibroso solitario della vescica

Si tratta di tumori rari, che più frequentemente interessano la pleura, ma che sono stati riportati anche in altre sedi inattese. Il comportamento clinico in queste sedi, inclusa la vescica, non è perfettamente noto. L'importanza di segnalare il caso del tumore fibroso nella vescica deriva dalla possibile difficoltà interpretativa anatomopatologica derivante dalle biopsie della TUR diagnostica, e dalle possibili conseguenze di un trattamento non adeguato al tipo di malattia.

Nella serie più importante relativa a 79 tumori fibrosi [15] (VL), 54 (68%) erano toracici e solo 11 (16%) pelvici. La prostata è la sede più frequente. Una diagnosi di aggressività istologica è difficile, e si basa sulla presenza di necrosi e sull'indice mitotico. Il comportamento clinico delle forme extratoraciche si associava ad una lievemente più elevata frequenza di recidiva locale, sebbene le caratteristiche patologiche siano risultate simili. Gli autori non escludono che questo derivi esclusivamente da una chirurgia differente, a margini più ampi per le forme endotoraciche. Il comportamento clinico è per la maggior parte di tipo benigno. Una exeresi localmente radicale è considerata adeguata e sufficiente.

Il tumore fibroso solitario della vescica è una forma molto rara. La prognosi è abitualmente favorevole. La aggressività è fornita dall'andamento clinico, sebbene esistano informatori patologici di malignità. La recidiva locale è la tipica forma delle rare ricadute. La chirurgia parziale con ampi margini costituisce trattamento efficace anche per le varianti istologicamente aggressive.

Bibliografia

1. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO IARC, Lyon, 2004
2. Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJK: Non urothelial Cancer of the Bladder. *Urology*, 2007, 69 (Suppl 1A): 93: 104
3. El Sebaie M, Zaghoul MS, Howard G et al: Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol*, 2005, 10: 20-25
4. Ghoneim MA, El-Mekresh MM, El-Baz MA et al: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*, 1997, 158: 393-9
5. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ: Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathological analysis of 45 cases *Am J Surg Pathol*, 2007, 31: 1777-1787
6. Zaghoul MS, Nouh A, Nazmy M et al: Long term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol*, 2006, 24: 13-20
7. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M et al: Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small lung cancer. *Urology*, 2005, 65: 295-299

8. Choong NWW, Quevedo JF, Kaur JS: Small cell carcinoma of the urinary bladder: the Mayo clinic experience. *Cancer*, 2005, 103: 1172-8
9. Cheng L, Pan CX, Yang XJ et al: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*, 2004, 101: 957-962
10. Liu Y, Dong S, Mao X et al: Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in urinary bladder. *Journal of Zhejiang University*, 2007, 8: 435-8
11. Huang KH, Chung SD, Chen SC et al: Clinical and pathological data of 10 malignant pheochromocytomas: long-term follow up in a single institute. *Int J Urol*, 2007, 14: 181-5
12. Spiess P, Kassouf W, Steinberg JR et al: Review of the MD Anderson experience in the treatment of bladder sarcoma. *Urol Oncol*, 2007, 25: 38-45
13. Tavora F, Montgomery E, Epstein IJ: A series of vascular tumorlike lesions of the bladder. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32: 1213-9
14. Williams S, Romaguera R, Kava B: Angiosarcoma of bladder: case report and review of the literature. *Scientific World Journal*, 2008, 8: 508-11
15. Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C et al: Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer*, 2002, 94: 1057-8

5.8.7. Istotipi epiteliali non trasizionali meno frequenti .

Il carcinoma “nested” (meno di 100 casi) viene presentato come una neoplasia aggressiva con un mortalità del 70% tra 4 e 40 mesi [2] (VL). E' fondamentale non essere sviati dalla somiglianza istologica con il raro paraganglioma vescicale. I pochi studi presenti in letteratura documentano la delezione di p27 nelle parti profonde di crescita, ove anche la morfologia appare meno caratterizzata analogamente peraltro alle neoplasie vescicali transizionali di alto grado [3] (VL).

Il carcinoma microcistico (20 casi circa descritti) ha una prognosi pessima. 18 casi dei 20 descritti sono deceduti rapidamente dalla diagnosi. E' assimilato prognosticamente al carcinoma “nested”. Di fondamentale importanza è la distinzione con la cistite ghiandolare complessa, spesso assai florida istologicamente, con occupazione massiva della lamina propria [2] (VL).

Il carcinoma “inverted” (occasionali) è un papilloma invertito dove coesiste un carcinoma evidenziato da atipie franche [4]. Utili marcatori nella diagnosi differenziale tra papilloma inverted e carcinoma inverted sono: Ki 67, p53, CK20 [5] (VL). Nel caso la neoplasia infilti il detrusore si può escludere a priori il papilloma invertito.

Il carcinoma micro papillare (più di 100 casi descritti) ha una presentazione morfologica che non pone particolari problemi di riconoscimento diagnostico. La prognosi è correlata alla percentuale di componente micropapillare presente [6 - 8] (VL). In una serie di 100 casi consecutivi la sopravvivenza per ogni causa stimata a 5 e 10 anni era 51% e 24% [9]

Il carcinoma linfoepitelioma like (meno di 50 casi), sein forma “pura”, è noto per la sua responsività alla chemioterapia [10] (VL).

Il carcinoma plasmacitoide (30 casi) deve essere riconosciuto in quanto la forma “pura” [11,12] (VL) ha una presentazione clinica spesso tardiva e una prognosi infausta [13] (VL). Può esprimere marcatori plasmacellulari [14] (VL), con conseguenti problemi di distinzione con un plasmacitoma vero a localizzazione vescicale.

Il carcinoma tipo “lubulare della mammella” (10-15 casi) ha una diagnosi complessa che si deve basare su una accurata informazione anamnestica ed eventualmente l'applicazione di marcatori immunoistochimici [15] (VL). I casi riportati in letteratura hanno spesso aspetti “signet ring” sollevando problemi di diagnosi differenziale.

Il carcinoma lipidico (occasionale) presenta marcatori epiteliali positivi. Dei 5 casi segnalati 5 sono morti a breve dalla diagnosi [16] (VL).

Il chorioncarcinoma (occasionale) nella forma pura è anedottico. Va tenuto presente che occasionali cellule giganti sono presenti nel 12% dei carcinomi uroteliali [17] (VL).

Il Carcinoma sarcomatoide (occasionale) rappresenta una neoplasia di estrema aggressività con una mediana di sopravvivenza del 30% a 17 mesi. Di fronte ad una neoplasia con queste caratteristiche occorre pensare sempre a quest'entità prima di considerare l'ipotesi (evenienza più rara) di un sarcoma vero [18] (VL). Va distinto da reazioni pseudosarcomatose stromali, sarcomi veri (soprattutto leiomioidi) e noduli postbiopsici. Di qualche utilità in tal senso è l'immunoistochimica e l'entità di infiltrazione. Impegnativa può essere la diagnosi differenziale con il tumore miofibroblastico infiammatorio (pseudosarcomatoso), detto anche tumore fibromixoide pseudosarcomatoso, fascite nodulare vescicale o pseudotumore infiammatorio. Il tumore miofibroblastico infiammatorio, infatti, spesso infila la muscolatura propria e può essere mitoticamente attivo. Inoltre è fenotipicamente CK +, Actina + e Vimentina +. Tuttavia, vi è assenza di marcate atipie nucleari e di carcinoma uroteliale associato. Infine il tumore miofibroblastico infiammatorio mostra positività per la proteina di fusione ALK1 in immunoistochimica e ALK riarrang. /FISH [19 – 21] (VL)

Bibliografia

1. Kawahara T, Nishiyama H, Yamamoto S, et al: Protocol consisting of cisplatin, etoposide and irinotecan induced complete pathological remission of primary small cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol*, 2006, 13:1251-3
2. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM: The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol*, 1996, 9: 989-94
3. Lin O, Cardillo M, Dalbagni G, Linkov I, Hutchinson B, Reuter VE: Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Mod Pathol*, 2003, 16: 1289-98
4. Broussard JN, Tan PH, Epstein JI: Atypia in inverted urothelial papillomas: pathology and prognostic significance. *Hum Pathol*, 2004, 35: 1499-504
5. Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, Eble JN, Sung MT, MacLennan GT, Montironi

- R, Tan PH, Zheng S, Baldrige LA, Cheng L: Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31: 1861-7
6. Maranchie JK, Bouyounes BT, Zhang PL, O'Donnell MA, Summerhayes IC, DeWolf WC: Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma : a highly aggressive variant. *J Urol*, 2000, 163: 748-51
 7. Samaratunga H, Khoo K: Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*, 2004, 45: 55-64
 8. Nassar H, Pansare V, Zhang H, Che M, Sakr W, Ali-Fehmi R, Grignon D, Sarkar F, Cheng J, Adsay V: Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol*, 2004, 17: 1045-50
 9. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL: Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer*, 2007, 110: 62-7
 10. Amin MB, Ro JY, Lee KM, Ordóñez NG, Dinney CP, Gulley ML, Ayala AG: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*, 1994, 18: 466-73
 11. Coyne JD, Sim E: Urothelial neoplasia with plasmacytoid morphology. *Histopathology*, 2006, 48: 200-1
 12. Ro JY, Shen SS, Lee HI, Hong EK, Lee YH, Cho NH, Jung SJ, Choi YJ, Ayala AG: Plasmacytoid transitional cell carcinoma of urinary bladder: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32: 752-7
 13. Mai KT, Park PC, Yazdi HM, Saltel E, Erdogan S, Stinson WA, Cagiannos I, Morash C: Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder report of seven new cases. *Eur Urol*, 2006, 50: 1111-4
 14. Patriarca C, Di Pasquale M, Giunta P, Bergamaschi F: CD138-positive plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Int J Surg Pathol*, 2008, 16: 215-7
 15. Baldwin L, Lee AH, Al-Talib RK, Theaker JM: Transitional cell carcinoma of the bladder mimicking lobular carcinoma of the breast: a discohesive variant of urothelial carcinoma *Histopathology*, 2005, 46: 50-6
 16. Leroy X, Gonzalez S, Zini L, Aubert S: Lipoid-cell variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31: 770-3
 17. Lopez-Beltran A, Cheng L: Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol*, 2006, 37: 1371-88
 18. Ikegami H, Iwasaki H, Ohjimi Y, Takeuchi T, Ariyoshi A, Kikuchi M: Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 patients. *Hum Pathol*, 2000, 31: 332-40
 19. Montgomery EA, Shuster DD, Burkart AL, Esteban JM, Sgrignoli A, Elwood L, Vaughn DJ, Griffin CA, Epstein JI: Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary tract: a clinicopathologic study of 46 cases, including a malignant example inflammatory

- fibrosarcoma and a subset associated with high-grade urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 1502-12
20. Harik LR, Merino C, Coindre JM, Amin MB, Pedeutour F, Weiss SW: Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the bladder: a clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 787-94
21. Spiess PE, Tuziak T, Tibbs RF, Bassett R, Tamboli P, Brown GA, Grossman HB, Ayala AG, Czerniak B: Pseudosarcomatous and sarcomatous proliferations of the bladder. *Hum Pathol*, 2007, 38: 753-61



6. Neoplasie delle alte vie escrettrici

6.1. Diagnosi

6.1.1. Clinica

L'ematuria è il sintomo più frequente delle neoplasie delle vie urinarie.

Nel lavoro di TJ Edwards et al [1], condotto su 4020 pazienti affetti da micro/macroematuria, seguiti per circa cinque anni, nel 79.6% dei casi non si riscontrava alcuna malattia, mentre nel 12.1% venivano diagnosticate patologie maligne (485 su 4020 casi) che, per l'80.6%, si erano manifestate con macroematuria e per il 19.3% con microematuria.

La prevalenza delle patologie maligne, sulla popolazione totale considerata dallo studio, è stata del 18.9% nei soggetti con macroematuria e del 4.8% in quelli con microematuria e ciò ad ulteriore conferma della scarsa specificità della ematuria microscopica come test di screening per le neoplasie. Nello stesso studio, considerando i tumori delle alte vie escrettrici (0.3%), il 76.9% dei pazienti affetti da queste neoplasie aveva presentato macroematuria e solo il 23.1% microematuria. {Tab. 6.1.-1 e-2 }

La prevalenza totale delle patologie maligne aumentava progressivamente con l'età

Tab.6.1.-1
Prevalenza di patologie benigne e maligne totali e micro/macro ematuria per sottogruppi

Gruppo	Totale pazienti	Ematuria macroscopica	Ematuria microscopica
Normale	3199	1497	1702
P. Benigne	336 (8,4%)	183 (8,8%)	153 (7,9%)
P. Maligne	485 (12,1%)	391 (18,9%)	94 (4,8%)
Totale	4020(4023)	2071(2073)	1949(1950)

(n. fra parentesi: % di prevalenza della malattia nella popolazione/ sottogruppi)

Tab.6.1.-2
prevalenza totale delle patologie – sottogruppi per sesso e % di diagnosi in base al tipo di ematuria

	Nessuna patologia	T. renale	T. alte vie escrettrici	T. vescicale	Calcolosi	Totale
Diagnosi n. (% di prevalenza)						
Totali	3199 (79.6)	60 (1.5)	13 (0.3)	415 (10.3)	336 (8.4)	4023
Uomini	2016 (76.7)	47 (1.8)	10 (0.4)	302 (11.5)	254 (9.7)	2629
Donne	1183 (84.9)	13 (0.9)	3 (0.2)	113 (8.1)	82 (5.9)	1394
Ematuria n. (%)*						
Micro	1702 (53.2)	19 (31.7)	3 (23.1)	73 (17.6)	153 (45.5)	1950 (48.5)
Macro	1497 (46.8)	41 (68.3)	10 (76.9)	342 (82.4)	183 (54.5)	2073 (51.5)
* % totale di pazienti con micro/macroematuria						

del soggetto, sia nel sesso maschile che in quello femminile e, nell'ambito di ogni range di età, è risultata significativamente più alta nei pazienti con ematuria macroscopica {Tab. 6.1.-3} [1]

Altri sintomi che possono manifestarsi nei tumori delle alte vie escrettrici, anche se con minore frequenza, sono l'anemia, dolore al fianco, perdita di peso, febbre, infezione delle vie urinarie o massa palpabile con un tempo medio, fra comparsa di sintomi e diagnosi, di circa 7 mesi (6.9 ± 4.3). {Tab. 6.1.-4} [2]

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda un approfondimento diagnostico in caso di ematuria macroscopica.

Si suggerisce un approfondimento diagnostico in caso di microematuria asintomatica nei soggetti appartenenti a categorie a rischio

L'ematuria macroscopica è il segno più frequente del tumore uroteliale

La prevalenza di patologie maligne nei soggetti con microematuria, è del 4.8% ed aumenta progressivamente con l'età del soggetto, indipendentemente dal sesso

Bibliografia

1. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. BJU Int. 2006 Feb;97(2):301-5
2. Fernando Korkes, Thiago S. Silveira, Marilia G. Castro, Gustavo Cuck, Roni C. Fernandes, Marjo D. Perez Carcinoma of the renal pelvis and ureter. Int Braz J Urol. 2006 Nov Dec;32(6):648-53

Tab. 6.1.-3 Prevalenza delle patologie maligne per età, sesso, tipo di ematuria e di tumore uroteliale (n. fra parentesi: % di prevalenza della malattia nei vari sottogruppi)							
Età	n. paz.	T. maligni %	Macro ematuria n.%	Micro ematuria n.%	Totale tipi di t. Uroteliale	T. delle vie escrettrici	T. renali
Uomini							
10-19	13	0	0	0			
20-29	67	1(1.5)	1(1.5)	0			
30-39	134	8(6.0)	7(6.2)	1(0.7)	1		1
40-49	274	14(5.1)	13(4.7)	1(0.4)	4		4
50-59	467	51(10.9)	38(8.1)	13(2.8)	10	1	9
60-69	626	87(13.9)	77(12.8)	10(1.6)	13	3	10
70-79	732	121 (16.5)	94(12.8)	27(3.7)	20	4	16
80-89	284	67(23.6)	59(20.8)	8(2.8)	8	1	7
90-99	31	9(29.0)	6(19.4)	3(9.7)	1	1	
Totali	2628	358	295	63	57	10	47
Donne							
10-19	4	0	0	0			
20-29	19	0	0	0			
30-39	91	2(2.2)	1(1.1)	1(1.1)	2		2
40-49	181	2(1.1)	2(1.1)	0			
50-59	365	15(4.1)	11(3.0)	4(1.1)	3		3
60-69	302	34(1.3)	25(6.3)	9(3.0)	4		4
70-79	282	43(15.2)	34(12.7)	9(3.2)	4	1	3
80-89	123	22(17.9)	17(13.8)	5(4.1)	3	2	1
90-99	25	9(36.0)	6(24.0)	3(12.0)			
Totali	1392	127	96	31	16	3	13
Totale generale	4020	485	391	94	73	13	60

Tab 6.1.-4		
	Sintomo	Presenza (%)
	Ematuria	45
	Anemia	43
	Dolore al fianco	30
	Perdita di peso	27
	Febbre	17
	Infezione delle vie urinarie	17
	Massa palpabile	10

6.1.2. Imaging

Il ricorso all'imaging delle alte vie escrettrici è indicato sia come prima diagnosi in pazienti con sospetto clinico di neoplasia uroteliale, sia come completamento della stadiazione nel paziente con neoplasia vescicale già diagnosticata, per evidenziare la presenza di una eventuale consensuale idroureteronefrosi, mono o bilaterale, o di lesioni uroteliali sincrone delle alte vie escrettrici [1].

Nella fase diagnostica le tecniche di imaging devono sempre essere affiancate alle indagini citologiche ed endoscopiche.

Nella stadiazione l'obiettivo dell'imaging è quello di valutare l'estensione loco-regionale della neoplasia (parametro T) e di identificare localizzazioni a distanza di malattia, linfonodali (parametro N) o parenchimali (parametro M). Una corretta stadiazione della malattia può infatti indirizzare verso un adeguato trattamento terapeutico.

Un'altra possibilità di utilizzo dell'imaging delle alte vie escrettrici è il follow-up nei pazienti con una precedente diagnosi di neoplasia uroteliale [1].

Qui di seguito saranno riportati gli accertamenti per immagini utili nella diagnosi, nella stadiazione e nel follow-up delle neoplasie delle alte vie escrettrici

L'ecografia è una tecnica non invasiva, economica, ubiquitariamente diffusa nel territorio. Lo studio delle alte vie escrettrici viene eseguito con sonda convex (abituale impiegata per lo studio dell'addome) mediante scansioni orientate nei differenti piani dello spazio. L'utilità dell'ecografia endocavitaria in tale distretto non è ancora stata dimostrata, mentre nessun ruolo è da riservare all'ecografia transrettale o transvaginale. L'ecografia permette una buona visualizzazione del distretto pelvi-caliceale [2] (VL), mentre non consente una adeguata valutazione degli ureteri. L'ecografia è attualmente la metodica di prima istanza nel paziente con ematuria, ma complessivamente, nella valutazione dei tumori uroteliali, pur mostrando una buona specificità (sino al 99%) [3] (VL), ha una bassa sensibilità, riportata in differenti studi tra il 77% [3] (VL) ed il 63% [4] (VL). All'ecografia il carcinoma uroteliale del bacinetto renale appare come una massa solida, iperecogena rispetto al parenchima renale ed ipoecogena rispetto al seno renale, con eventuale idronefrosi associata. I carcinomi uroteliali ad origine infundibolare possono causare una calicectasia settoriale. I carcinomi uroteliali dell'uretere raramente vengono rilevati con l'ecografia, proprio per la scarsa esplorabilità del viscere. In questi casi l'aspetto ecografico del tumore è solitamente quello di formazione vegetante aggettante nel lume, con ectasia dell'uretere a monte. La ricerca mediante analisi color Doppler dei jets uretero-vescicali all'interno del lume vescicale è importante per valutare la pervietà dei meati ureterali nel caso di lesioni localizzate in prossimità di essi. Oltre allo studio del distretto urinario, l'ecografia addominale consente la valutazione di eventuali localizzazioni secondarie addominali, sia linfonodali che epatiche.

La sensibilità dell'urografia endovenosa nella identificazione e nella stadiazione dei tumori delle alte vie escrettrici è variabile nei differenti studi, con un range che spazia dal 50% al 100% [1] (L), [5] (VL), [6] (L), [7] (L).

Con la diffusione delle nuove metodiche di imaging come TC ed RM, il ruolo dell'urografia nella patologia tumorale del distretto urinario si è comunque molto ridotto [6] (L).

La **pielografia ascendente** fornisce un'opacizzazione più intensa del sistema collettore rispetto all'urografia. L'accuratezza diagnostica di questa metodica nella identificazione delle neoplasie delle alte vie escrettrici è alta, con una sensibilità che raggiunge il 96% [7] (L), [8] (VL), ma si tratta comunque di una tecnica invasiva. Metodiche come la TC hanno presentato, con una invasività nettamente minore, una sensibilità sovrapponibile a quella della pielografia retrograda [8] (VL).

L'introduzione delle apparecchiature **TC multidetettore** ha reso possibile uno studio multifasico dell'apparato urinario, che permette di valutare contemporaneamente con un solo esame il parenchima renale, le strutture vascolari e le vie escrettrici, nonché tutte le strutture addominali circostanti [6] (L), [7] (L), [8] (VL), [9] (VL), [10] (M), [11] (VL), [12] (L).

Baron [6] (L) ha confrontato l'indagine TC con l'urografia nella identificazione di neoplasie delle alte vie escrettrici: l'urografia ha mostrato una sensibilità nettamente inferiore (50%) rispetto alla MDTC (100%) .

Cowan [8] (VL) ha rilevato come la sensibilità della pielografia retrograda (96%) sia sostanzialmente sovrapponibile a quella della uroTC (97%)

Eseguendo l'esame con tecnica adeguata, la sensibilità nell'identificazione delle lesioni tumorali è variabile tra l'86% [7] (L), l'88.8% [9] (VL), l'89% [8] (VL) ed il 100% [10] (M) con una accuratezza complessiva nella stadiazione dell'87.8% [12] (L): l'esame MDCT permette infatti di distinguere tra le forme contenute nello strato muscolare e forme che si estendono nel tessuto adiposo periviscerale o nel parenchima renale. Nel particolare l'accuratezza diagnostica per lo stadio 0 - II è del 96.6%, per lo stadio III-IV è del 66.6% [12] (L).

Nelle scansioni basali il carcinoma uroteliale è tipicamente iperdenso (5-30 unità Hounsfield) rispetto all'urina ed al rene, ma meno denso rispetto ai coaguli ed ai calcoli, anche se in una piccola percentuale di casi possono essere presenti nuclei calcifici nel contesto della lesione. Dopo somministrazione di mdc il carcinoma uroteliale presenta una intensa impregnazione contrasto grafica.

L'aspetto uro-TC dei carcinomi uroteliali pelvi-caliceali è quello di una formazione polipoide vegetante, aggettante nel lume. Altri aspetti rilevabili sono la presenza di un diffuso ispessimento delle pareti calico-pieliche, l'ostruzione di un calice o le irregolarità parietali. I tumori superficiali confinati alla muscolare risultano separati dal parenchima renale per interposizione del tessuto adiposo del seno renale o del mezzo di contrasto eliminato dal rene. I tumori avanzati si estendono nel parenchima renale circostante con distorsione della normale architettura renale, ma conservazione della morfologia renale, al contrario dei carcinomi renali.

I carcinomi ureterali si presentano può frequentemente come processi espansivi endoluminali con associata ectasia ureterale a monte, anche se altri aspetti possibili sono un ispessimento parietale concentrico o eccentrico, una stenosi o la presenza di formazioni polipoidi endoluminali [9] (VL).

La presenza di un ispessimento delle pareti ureterali con incremento dei valori di densità del tessuto adiposo periureterale sono segni di estensione extramurale di malattia

Grazie ai recenti sviluppi tecnologici ed all'utilizzo di nuove sequenze, la RM può essere adeguatamente utilizzata per la valutazione dei carcinomi uroteliali con un accuratezza sovrapponibile a quella della TC [13] (L), [14] (VL), [15] (L), [16] (VL), [17] (L), [18] (L). La RM ha il vantaggio di non esporre a radiazioni ionizzanti, di consentire

l'acquisizione di scansioni su più piani dello spazio e di utilizzare un mezzo di contrasto (gadolinio) meno nefrotossico del mezzo di contrasto iodato.

Le tecniche **Uro-RM** permettono di valutare in maniera panoramica le vie escrettrici urinarie attraverso la tecnica "Pielo-RM" o attraverso la tecnica di "Urografia RM escretoria". La tecnica Pielo-RM sfrutta sequenze ad elevata pesatura in T2 che forniscono un imaging dei fluidi statici, quale l'urina nell'asse escretore renale, senza utilizzo di mezzo di contrasto endovenoso. Nell'Urografia RM escretoria la visualizzazione delle vie escrettrici renali è resa possibile grazie alla escrezione renale del mezzo di contrasto paramagnetico, in maniera del tutto analoga a quanto si verifica in urografia convenzionale ed in uro-TC. Questa tecnica prevede l'introduzione endovenosa a bolo di una dose standard di Gadolinio (0,1 mmol/Kg di peso corporeo), preceduta dall'iniezione di 5-10 mg di furosemide. Come per l'urografia TC, le ricostruzioni bi- e tri-dimensionali vengono abitualmente eseguite per una migliore visualizzazione delle vie escrettrici. Negli ultimi anni è emerso per i mezzi di contrasto a base di gadolinio, utilizzati in RM, una problematica legata alla possibile insorgenza della **Fibrosi Nefrogenica Sistemica (NSF)** in pazienti con insufficienza renale dopo somministrazione di gadolinio e.v. Attualmente le raccomandazioni della Società Italiana di Radiologia Medica segnalano una controindicazione alla somministrazione di gadolinio e.v. in pazienti con un filtrato glomerulare < 30 ml/Kg/min ed una somministrazione "con cautela" nei pazienti con filtrato glomerulare compreso tra 30 e 60 ml/Kg/min. Bisogna comunque sottolineare come la RM grazie alla sua elevata risoluzione di contrasto consente una valutazione diagnostica anche nelle sole condizioni basali (sia attraverso le scansioni tradizionali, sia attraverso le immagini Pielo-RM), mentre l'esame TC eseguito senza mezzo di contrasto risulta scarsamente diagnostico.

I tumori che originano in sede calico-pielica si presentano come un difetto di riempimento endoluminale, a cui si associa una dilatazione di grado variabile delle vie escrettrici renali a monte, responsabile di alcuni quadri iconografici caratteristici: dalla dilatazione di un calice o di un gruppo di calici (per ostruzione completa o parziale degli infundibuli) al quadro dei calici fantasma.

Il carcinoma uroteliale del bacinetto renale appare ipointenso rispetto all'urina nelle sequenze T2 e presenta, nelle scansioni T1 e T2 pesate, la medesima intensità di segnale del parenchima renale: per questo motivo devono essere eseguite scansioni T1 fat sat (con la soppressione del tessuto adiposo) dopo somministrazione di mdc (gadolinio) e.v. Nelle scansioni T2 pesate è possibile evidenziare nella compagine delle lesioni più voluminose aree iperintense simil-cistiche.

Parimenti le immagini convenzionali permettono di evidenziare sia l'estensione ai tessuti limitrofi (grasso peri-renale e parenchima renale) sia la diffusione a distanza del processo patologico (compresa l'eventuale multicentricità delle lesioni).

Per quanto riguarda le localizzazioni ureterali, gli aspetti iconografici uro-RM sono strettamente legati alle caratteristiche macroscopiche della neoplasia (forma esofitica o forma infiltrante). Nelle sequenze uro-RM i calcoli presentano l'aspetto di difetti di riempimento a profilo regolare, al contrario dei carcinomi uroteliali, che mostrano morfologia prevalentemente irregolare, con impregnazione contrastografica dopo somministrazione di mdc.

I grossi limiti della RM sono, oltre ai maggiori costi, alla minore disponibilità di apparecchiature ed alla maggiore durata dell'esame, la bassa risoluzione spaziale e l'impossibilità di rilevare la presenza di aria e di calcificazioni.

Le sequenze RM, proprio per le caratteristiche tecniche della metodica, consentono un numero di acquisizioni di limitato per ogni scansione e ciò rende più lunga una

stadiazione complessiva (anche a distanza) della malattia.

La sensibilità della metodica nella identificazione delle neoplasie delle alte vie escrettrici varia dal 74% [15] (L), al 98% [16] (VL), sino al 100% [13,17] (L). L'accuratezza diagnostica nella stadiazione delle neoplasie delle alte vie escrettrici è del 89% [17] (L).

Zielonko [18] (L) riporta infine una accuratezza del 100% nell'identificare della sede dell'ostruzione in caso di ostruzione neoplastica

Ancora pochi studi hanno preso in considerazione l'impiego delle tecniche di medicina nucleare nella identificazione e nella stadiazione dei tumori delle alte vie escrettrici; nonostante questo la PET con colina ha mostrato un'ottima sensibilità (100%) nella identificazione dei tumori uroteliali [19] (VL); anche la PET con FDG si è rivelata in grado di identificare tumori uroteliali della pelvi renale [20] (VL).

RACCOMANDAZIONI	
In caso di sospetto diagnostico di neoplasia delle alte vie escrettrici, in assenza di controindicazioni, si raccomanda di eseguire un uroTC	L'indagine uro-TC eseguita con apparecchi multistrato, utilizzando una tecnica accurata, rappresenta attualmente l'esame di imaging di riferimento per la diagnosi e la stadiazione dei carcinomi uroteliali delle alte vie escrettrici
Si suggerisce di non utilizzare la RM in sostituzione dell'uro-TC nello studio delle alte vie escrettrici se non nei pazienti allergici	La RM ha un'accuratezza diagnostica paragonabile a quella della TC, ma è una tecnica più costosa, meno disponibile sul territorio e di maggior durata. Per questo la RM può essere eseguita in alternativa alla TC nei pazienti con allergia ai mdc iodati e nei pazienti con funzionalità renale compromessa (solo RM senza gadolinio). Questa linea di condotta è condivisa dal 96% della Consensus Conference
Si suggerisce di non limitarsi all'ecografia in caso di sospetto diagnostico di neoplasia delle alte vie escrettrici	L'ecografia, utilizzata comunemente come indagine di primo livello in pazienti con ematuria, ha una bassa accuratezza diagnostica nell'identificazione e nella stadiazione di neoplasie delle alte vie escrettrici.
Si suggerisce di non usare l'urografia e la pielografia ascendente in caso di sospetto diagnostico di neoplasia.	L'uroTC ha una accuratezza diagnostica sovrapponibile a urografia e pielografia ascendente essendo un esame più completo e non invasivo. E' opinione prevalente della Consensus Conference (94%) che la pielografia ascendente al di fuori dell'ureterosopia non sia utile.

Bibliografia

1) Hession P, Flynn P, Paul N, Goodfellow J, Murthy LN. Intravenous urography in urinary tract surveillance in carcinoma of the bladder. Clin Radiol. 1999 Jul;54(7):465-7

2) Minami H, Ueki O, Tanaka T, Nishida H, Hashimoto T, Kawaguchi K. Case of leiomyosarcoma of the renal pelvis. Int J Urol. 2004 Feb;11(2):122-4

- 3) Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl.* 2002 May;84(3):203-5
- 4) Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int.* 2006 Feb;97(2):301-5
- 5) Meissner C, Giannarini G, Schumacher MC, Thoeny H, Studer UE, Burkhard FC. The efficiency of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2287-90
- 6) Baron RL, McClennan BL, Lee JK, Lawson TL. Computed tomography of transitional-cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Radiology.* 1982 Jul;144(1):125-30
- 7) Planz B, George R, Adam G, Jakse G, Planz K. Computed tomography for detection and staging of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol.* 1995;27(2):146-50
- 8) Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int.* 2007 Jun;99(6):1363-70
- 9) Caoili EM, Cohan RH, Inampudi P, Ellis JH, Shah RB, Faerber GJ, Montie JE. MDCT urography of upper tract urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Jun;184(6):1873-81
- 10) Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, Sommer G. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Aug;189(2):314-22
- 11) Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML, Hellman RS, Eastwood D, See WA. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol.* 2008 Mar;179(3):862-7
- 12) Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F, Tillich M. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol.* 2006 Jun;16(6):1244-52
- 13) Chahal R, Taylor K, Eardley I, Lloyd SN, Spencer JA. Patients at high risk for upper tract urothelial cancer: evaluation of hydronephrosis using high resolution magnetic resonance urography. *J Urol.* 2005 Aug;174(2):478-82
- 14) Klein LT, Frager D, Subramaniam A, Lowe FC. Use of magnetic resonance urography. *Urology.* 1998 Oct;52(4):602-8
- 15) Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, Hartman RP, Leibovich BC, Brau AC, Beatty PJ, King BF. Small (<2-cm) upper-tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. *Radiology.* 2008 May;247(2):451-7
- 16) Verswijvel GA, Oyen RH, Van Poppel HP, Goethuys H, Maes B, Vaninbrouckx J, Bosmans H, Marchal G. Magnetic resonance imaging in the assessment of urologic disease: an all-in-one approach. *Eur Radiol.* 2000;10(10):1614-9
- 17) Weeks SM, Brown ED, Brown JJ, Adamis MK, Eisenberg LB, Semelka RC. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: staging by MRI. *Abdom Imaging.* 1995 Jul-Aug;20(4):365-7

- 18) Zielonko J, Studniarek M, Markuszewski M. MR urography of obstructive uropathy: diagnostic value of the method in selected clinical groups. *Eur Radiol.* 2003 Apr;13(4):802-9
- 19) Gofrit ON, Mishani E, Orevi M, Klein M, Freedman N, Pode D, Shapiro A, Katz R, Libson E, Chisin R. Contribution of 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography to preoperative staging of advanced transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2006 Sep;176(3):940-4
- 20) Watanabe N, Kato H, Shimizu M, Noguchi K, Kamisaki Y, Fuse H, Matsunari I, Hisada K, Seto H. A case of renal pelvic tumor visualized by 18F-FDG-PET imaging. *Ann Nucl Med.* 2004 Apr;18(2):161-3

6.1.3. Endoscopia

L'ureterorenoscopia ha aumentato l'accuratezza diagnostica rispetto all'indagine radiologica tradizionale dal 58 all'83% [1] (VL). Blute [2] (VL) ha riportato una percentuale di diagnosi correttamente formulate di tumori della pelvi renale dell'86% dei casi e di tumori ureterali nel 90% dei casi tramite l'ureteropieloscopia; essa pertanto rappresenta una tappa fondamentale nella diagnosi dei difetti di riempimento e dell'ematuria lateralizzata.

Solo con l'ureteropieloscopia è possibile visualizzare direttamente le lesioni dell'alta via escretrice consentendo di differenziare tra TCC, cisti, polipi fibroepiteliali ed emangiomi [1,3] (VL).

L'approccio endoscopico ha un duplice scopo, unire il momento diagnostico a quello terapeutico, colmando i limiti delle indagini radiologiche e dell'es. citologico.

Attualmente la valutazione diagnostica nelle sospette neoplasie dell'alta via escretrice prevede l'ureteropieloscopia, l'esame citologico selettivo, l'ureteropielografia retrograda e le biopsie di lesioni sospette.

L'introduzione nella pratica clinica degli ureteroscopi, sempre più maneggevoli e meno invasivi, ha migliorato il management delle malattie dell'alta via escretrice permettendo un approccio diagnostico simile a quello delle neoplasie vescicali. L'utilizzo degli strumenti flessibili, sec. la tecnica indicata da Kumar [7] (VL), dotati di maggiore deflessione attiva e passiva rispetto a quelli rigidi, ha consentito di accedere agevolmente ai calici inferiori, riducendo all'1% gli insuccessi [8](VL). L'utilizzo di un filo guida può limitare l'efficacia dell'ureterosopia diagnostica perchè spesso causa un trauma superficiale della mucosa dell'uretere e del sistema collettore con un sanguinamento che limita il campo visivo. E' in ogni caso possibile eseguire correttamente un'ureterosopia senza filo guida [9] (VL), la tecnica diagnostica risulta sicura con gli ureteroscopi di ultima generazione (wireless no-touch flexible ureteroscopy) [10] (VL).

La concordanza tra aspetto endoscopico e grading istologico è alta per le neoplasie di basso grado, accuratezza 88%, e bassa per le neoplasie di alto grado, accuratezza 41%. [5] (L).

L'esame citologico in corso di ureterorenoscopia può fornire informazioni sul grado

della malattia: singoli elementi cellulari maligni indicano la presenza di un tumore ad alto grado mentre la sola presenza di elementi cellulari atipici disposti in strutture papillari indirizza il sospetto clinico di malattia a basso grado. La citologia urinaria quando positiva è predittiva di tumore uroteliale ad alto grado nell'82% dei casi e predittiva di stadio $\geq$ pT1 nel 75% dei casi. [5, 12, 13](L, VL, V L).

La biopsia in corso di ureterorenoscopia rigida o flessibile permette una diagnosi corretta di natura nell'89% dei casi [6] (VL). Vi è una correlazione statisticamente significativa tra grading (G) alla biopsia e grading sullo specimen chirurgico; in particolare è stata documentata una concordanza tra 75 e 78% [5, 6] (VL, L). Non vi è una uniformità di risultati inerenti l'accuratezza diagnostica del G alla biopsia nel predire lo stadio patologico. Secondo Guarnizo [6] (VL) essa è del 63%, dai risultati dello studio di Williams non vi è una correlazione statisticamente significativa tra grading alla biopsia e staging patologico [5] (L). Brown rileva in particolare che il valore predittivo negativo del grado G1 e G2 rispetto allo stadio pT2 è pari al 72,9% e al pT3 pari al 91,7%; il valore predittivo positivo dei G1-2 rispetto allo pT2 è risultato pari a 28,3% e al pT3 dell'8,7%; il valore predittivo positivo del G3 rispetto allo stadio pT2 è pari a 42,3% e al pT3 pari al 66,2%. [13](VL).

Il grado (G) può essere correlato allo stadio patologico (pT) orientando verso un atteggiamento chirurgico di tipo conservativo o radicale.

La sensibilità e la specificità della biopsia nell'individuare i tumori uroteliali sono del 82 e 92% rispettivamente mentre la possibilità di determinare l'invasione della lamina propria è del 62% quando effettuata con pinza e del 100% con resettore [6](VL). L'utilizzazione dell'ureteroresettore permette, mediante l'esecuzione di una resezione più profonda del tumore, una miglior valutazione dell'invasione parietale sebbene gravata da un maggior rischio di perforazione della sottile parete muscolare con rischio di disseminazione locale. [3](VL).

Il perfezionamento dell'ecografia endoluminale tridimensionale dovrebbe permettere una diagnosi precoce dei tumori uroteliali delle alte vie escrettrici e una miglior valutazione della profondità di penetrazione tumorale [14](VL).

RACCOMANDAZIONI

In caso di sospetto di neoplasia della alta via escrettrice si raccomanda di eseguire sempre l'ureteropieloscopia associata a biopsia quando si pianifica un trattamento conservativo.

L'ureterorenoscopia ha aumentato l'accuratezza diagnostica rispetto all'indagine radiologica tradizionale dal 58 all'83%

La biopsia in corso di ureterorenoscopia rigida o flessibile permette una diagnosi corretta di natura nell'89% dei casi

L'opinione prevalente della Consensus Conference (76 %) è stata che il solo imaging non sia sufficiente per proporre un intervento di nefroureterectomia

Bibliografia

- 1.Streem SB, Pontes JE, Novick AC. Ureteropyeloscopy in the evaluation of upper tract filling defects. J Urol 1986; 136: 383-385

2. Blute ML, Segura JW, Patterson DE. Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. *J Urol* 1989; 141(6):1298-1301
3. Jabbour ME, Smith AD. Primary percutaneous approach to upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urol. Clin North Am*, 2000; 27: 739-50
4. Keeley FX, Kulp DA, Bibbo M, McCue PA, Bagley DH. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157: 33-37.
5. Williams SK, Denton K, Minervini A, Oxeley J, Khastagir J, Timotey A, Keeley FX. Correlation of Upper-Tract Cytology, Retrograde Pyelography, Ureteroscopic Appearance, and Ureteroscopic Biopsy with Histologic Examination of Upper-Tract Transitional Cell Carcinoma. *J Endourol*; 2008 Vol. 22 (1):71-77
6. Guarnizo E, Seiba M, Carlson D, Vaughan DE, Sosa E. Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. *J Urol* 2000; 163: 52-55
7. Kumar PSV, Keeley Jr, Timoney AG. Safe flexible ureterorenoscopy with a dual lumen access catheter and safety guidewire. *BJU Int* 2001; 88: 638-639
8. Holden T, Pedro N, Renato, Hendlin K, Eng B, Durfee W, Monga M. Evidence-Based Instrumentation for Flexible Ureteroscopy: A Review *J Endourol* 2008; 22 (7): 1423-1426
9. Grasso M, Fraiman M, Levine M. Ureteropieloscopic diagnosis and treatment of upper urinary tract urothelial malignancies. *Urol* 1999; 54(2) 240-246.
10. Johnson GB, Grasso M. Exaggerated primary endoscope deflection: initial clinical experience with prototype flexible ureteroscopes. *BJU Int* 2004; 93: 109
11. Johnson GB, Fraiman M, Grasso M. Broadening experience with retrograde endoscopic management of upper urinary tract urothelial malignancies. *BJU Int*, 2005; 95 (2): 110-112
12. Bian Y, Ehya H, Bagley DH. Cytologic diagnosis of upper urinary tract neoplasms by ureteroscopic sampling. *Acta Cytol* 1995; 39 (4): 733-740
13. Brown GA, Martin SF, Busky JE, Dinney C, Barton Grossman H, Pettaway MF, Kamat AM. Ability of clinical grade to predict final pathologic stage in upper urinary tract transitional cell carcinoma: implications of therapy. *Urol* 2007; 70: 252-256
14. Kondabolu S, Khan S, Whyard J, Diblasio C, Ayyala M, Pentyala S. The role of endoluminal ultrasonography in Urology: current perspectives. *Int. Braz. J. Urol*; 2004; 30 (2) 96-101.
15. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients of upper tract transitional cell carcinoma in Patients with normal contralateral kidneys. *J Urol*, 2000; 164: 1173-1176
16. Andonian S, Okeke ZMD, Smith AD. New technologies in endourology. Digital Ureteroscopy: the new step. *J endourol* 2008; 22(4) 603-605.

6.1.4. Markers

I markers dei tumori uroteliali dell'alta via escretrice urinaria più studiati sono prevalentemente prognostici e il loro utilizzo mira a identificare i pazienti a maggior rischio di progressione di malattia e di morte [1].

Fra i markers diagnostici la citologia urinaria ha elevata sensibilità (95%) e specificità (90% nei tumori uroteliali di alto grado. Il suo ruolo è controverso nei tumori di basso grado dell'alta via escretrice in quanto la sensibilità può diminuire al 25% e può essere difficile la diagnosi differenziale con alterazioni uroteliali reattive. La raccolta delle urine mediante cateterismo selettivo, pur essendo una metodica invasiva, migliora la sensibilità dal 35% all'88 % [2](L).

L'utilizzo della FISH, valutazione delle anomalie cromosomiche 3,7,9 e 17 su cellule esfoliate urinarie, aumenta la sensibilità rispetto alla citologia urinaria (76.7% vs 36%), mantenendo una specificità simile, 94.7% e 100% rispettivamente [3](L). Altro possibile marker è stato individuato nella instabilità dei microsatelliti (MSI), in particolare è utile nella diagnosi di tumori ereditari ed inoltre, come marcatore prognostico indipendente, potrebbe identificare un subset di pazienti a prognosi migliore [4](L).

HO et al hanno verificato nell'83.3% dei casi positivi al test sulle urine la presenza di carcinoma uroteliale con un valore predittivo positivo del 100% e un valore predittivo negativo del 20%.

Il numero delle alterazioni dei microsatelliti non correlava con il grado istologico, stadio, stato papillare, molteplicità e dimensioni del tumore ($p > 0.1$). In particolare sono stati studiati sia pazienti con carcinoma uroteliale che pazienti con carcinoma a cellule chiare, ipotizzando la possibilità di una diagnosi differenziale fra le due neoplasie in stadio precoce di malattia [5](L).

Un ulteriore possibile marker è dato dalla Attività Telomerasica, presente nella maggior parte dei tumori uroteliali dell'alta via escretrice, può essere presente negli stadi precoci della carcinogenesi e può essere determinata nelle cellule esfoliate ottenute dal washing uroteliale [6](L). Può pertanto avere un ruolo nella diagnosi in aggiunta alle altre metodiche diagnostiche convenzionali. Non vi è correlazione fra positività hTR ed aspetti clinico-patologici, anche se ad un'analisi univariata e multivariata sembra essere un importante fattore per il disease-free survival e overall survival associandosi a cattiva prognosi [7](L).

E' evidente come, una volta validati, questi markers potrebbero consentire di pianificare il trattamento chirurgico senza ricorrere ad esami istologici estemporanei o a indagini preventive endourologiche per accertare la natura uroteliale del tumore.

Nella **tab. 6.1. -1** sono riportati i markers prognostici attualmente proposti per l'alta via escretrice

Tab 6.1. -1 - Marker prognostici dei tumori dell'alta via escrettrice		
Marker	Caratteristiche funzionali	Correlazioni cliniche
E-caderina	Marker di adesione cellulare	Diminuita espressione dell'E-caderina, età e stadio correlano con la recidività [8,9]
p63, p53	Regolatori del ciclo cellulare	Diminuita espressione p63 ed overespressione p53 correlano con stadio, grado e cattiva prognosi [10]
Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)	Fattore regolatore dell'angiogenesi	correla con overall survival e disease free survival [11]
Ki-67	Marker di proliferazione cellulare	overespressione K-67 correla con il grado e lo stadio [8, 12] e con lo sviluppo di carcinoma vescicale [13]
Tirosin chinasi (RON e Met)	membri della famiglia proto-oncogeni MET	associazione con invasione vascolare, alto grado ed alto stadio [14]

Lo stato attuale della ricerca sui markers per i tumori dell'alta via escrettrice è ancora insufficiente per l'esiguo numero dei lavori pubblicati, peraltro su casistiche limitate ed in assenza di lavori prospettici [15].

La maggior parte degli studi è volta alla ricerca di markers prognostici e l'aspetto diagnostico è affrontato solo in pochi lavori; viene infatti ricercata prevalentemente la correlazione fra i biomarcatori e l'aggressività tumorale al fine di identificare classi di pazienti che necessitino di un atteggiamento terapeutico più aggressivo.

E' da sottolineare la possibilità di sviluppi interessanti, in ambito diagnostico, dagli studi sull'espressione del profilo genico per la diagnosi precoce.

RACCOMANDAZIONI

I marcatori biomolecolari non sono raccomandati nella diagnosi della neoplasia dell'alta via escrettrice

I biomarcatori attuali non hanno una sensibilità e specificità superiore alla citologia urinaria.

Bibliografia

- 1) Catto JW, Yates DR, Rehman I et al: Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol*, 2007, 177:1715-20
- 2) Lodde M, Mian C, Wiener H, Haitel A, Pycha A, Marberger M: Detection of upper urinary tract transitional cell carcinoma with immunoCyt: a preliminary report. *Urology*, 2001, 58:362-6.
- 3) Marín-Anguiera M, Mengual L, Ribal MJ, Musquera M, Ars E, Villavicencio H, Algaba F, Alcaraz A: Utility of fluorescence in situ Hybridization as a non invasive technique in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2007, 51(2): 409-15
- 4) Roupert M, Fromont G, Azzouzi Ar et al: Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary transitional cell carcinoma. *Urology*, 2005, 65:1233-7
- 5) HO Chung-Liang, Tzai TS, Chen JC et al: the molecular signature for urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*, 2008, 179:1155-59
- 6) Wu WJ, Liu LT, Huang CN et al : The clinical implications of telomerase activity in upper tract urothelial cancer and washings. *BJU int*, 2000, 86(3): 213-9
- 7) Nakanishi K, Hiroi S, Kawai T et al: Expression of telomerase catalytic subunit (hTERT) mRNA does not predict survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol*, 2001, 14: 1073-8
- 8) Fromont G, Roupert M, Amira N et al : Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin, Ki67, p53, p27, surviving and MSH2 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma *Eur Urol*, 2005, 48: 764-70
- 9) Kashibuchi K, Tomita K, Scalken JA et al: The prognostic value of E-cadherin, α -, β -, γ - catenin in urothelial cancer upper urinary tract. *Eur Urol*, 2006, 49: 839-45
- 10) Zigueur R, Tsybrovskyy O, Ratschek M et al: Prognostic impact of p63 and p53 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*, 2004, 63(6): 1079-83
- 11) Nakanishi K, Hiroi S, Tominaga S et al: Expression of hypoxia-inducible factor-1 a protein predicts survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 2583-90
- 12) Kamijima S, Toyofusa T, Takahito S et al: the prognostic value of p53, Ki-67 and metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int J Urol*, 2005, 12: 941-47
- 13) Joung JY, Yang SO, Jeong IG, Han KS, Seo HK, Chung J, Park WS, Lee GK, Lee KH: Identification of immunohistochemical factors that predict the synchronous or metachronous development of bladder tumors in patients with upper urinary tract tumors. *Urol Int*, 2008, 81(3): 306-11
- 14) Compérat E, Roupert M, Chartier-Kastler E et al: Prognostic value of MET, Ron and histoprosthetic factors for urothelial in the upper urinary tract *J Urol*, 2008, 179:868-72
- 15) Eltz S., Comperat E., Cussenot O., Roupert M: molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008, 102, 532-535.

6.2. Caratterizzazione Anatomo-Patologica

I tumori delle alte vie urinarie comprendono circa l'8% di tutte le neoplasie del tratto urinario e sono più comuni negli ultrasessantenni e in più del 90% dei casi trattasi di carcinomi uroteliali. [1]

L'istopatologia di base di queste neoplasie rispecchia la neoplasia uroteliale della vescica potendosi presentare come neoplasia papillare non invasiva (neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale di malignità, carcinoma papillare di basso grado istologico o carcinoma papillare di alto grado), carcinoma in situ e carcinoma invasivo. Si può osservare l'intero spettro del carcinoma vescicale uroteliale e i tipi istologici includono quelli a differenziazione aberrante (squamoso e ghiandolare), morfologia inusuale (nested, micro cistico, micro papillare, a cellule chiare e plasmacitoide) ed il carcinoma scarsamente differenziato (linfoepitelioma-like, sarcomatoide ed a cellule giganti). Di frequente si osserva accanto al carcinoma convenzionale invasivo scarsamente differenziato presenza di aree di carcinoma indifferenziato o a morfologia inusuale. Il grading tumorale è identico a quello utilizzato nelle neoplasie vescicali.

Il carcinoma del tratto urinario superiore può presentarsi nel quadro della sindrome del cancro ereditario colo-rettale non polipoide (Lynch syndrome II) [2] (Milestone)

I tumori del tratto delle alte vie urinarie (365 casi di neoplasie delle vie urinarie superiori - UUT) paragonati con 60 neoplasie della vescica a parità di grado e di stadio hanno presentato medesima prognosi. La presentazione degli UUT evidenzia neoplasie di grado e stadio più elevati rispetto a quelli insorti in vescica. In analisi multivariata (Cox $p=0.0001$ e 0.002) grado e stadio sono gli unici fattori prognostici significativi. [3] (VL)

Conclusioni diverse emergono da uno studio di 135 UUT condotto da Saito [4] (VL): in analisi multivariata i fattori prognostici significativi per recurrence-free e disease-specific survival sono età, stadio patologico e invasione vascolare, quest'ultima presente in 57/135 casi dei casi di neoplasie delle vie urinarie superiori (42,2%). Si noti che nel commento editoriale si consiglia una validazione dei dati da perseguire con studi multicentrici.

Il pattern di crescita della componente invasiva tumorale (nodulare, trabecolare o infiltrativo) è stata studiata in 56 neoplasie dell'uretere confrontate a 156 della pelvi renale. Fattori predittivi di metastasi sono risultati sia lo stadio tumorale $>T1$ ($p<0.001$)

sia il pattern di crescita infiltrativo ($p>0.001$), mentre ne' il grado ne' la differenziazione squamosa o ghiandolare sono risultati statisticamente significativi. [5] (VL)

Altro fattore predittivo di sopravvivenza (causa specifica) e' risultata la alterazione di e-cadherina e lo stadio tumorale in una analisi della sopravvivenza di 61 UUT [5] (VL)

I dati riportati dalla analisi sono i seguenti: l'analisi della sopravvivenza a 5 anni testata nelle neoplasia UUT con espressione immunofenotipica di e-caderina e' risultata pari all' 80.7% , mentre nei casi nono esprimenti e-caderina e' del 50.4% ($p<0.05$) . Questi dati sono meritevoli di ulteriori validazioni ma sono simili a quelli di analoghi studi condotti in neoplasie vescicali invasive

RACCOMANDAZIONI	
Si raccomanda che il report patologico indichi sempre stadio e grado.	I fattori prognostici validati sono lo stadio e il grado della neoplasia.
Si suggerisce di indicare la presenza di angioinvasione.	L'angioinvasione è oggi il terzo fattore prognostico dopo stadio e grado

Bibliografia

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA(eds.) Tumours oft he renal pelvis and ureter in World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs . IARC Press: Lyon p. 150-153, 2004.
- 2.Blaszyk H, Wang L, Dietmaier W, Hofstaedter F, Burgart LJ, Cheville JC, Hartmann A . Upper tract urothelial carcinoma : a clinicopathologic study including microsatellite instability analysis. Mod Pathol 15: 790-797, 2002.
3. Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M, Cussenot O, Hamdy FC.: Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. J Urol. 177(5):1715-20, 2007
4. Saito K, Kawakami S, Fujii Y, Sakura M, Masuda H, Kihara K.: Lymphovascular invasion is independently associated with poor prognosis in patients with localized upper urinary tract urotheli al carcinoma treated surgically. J Urol. 178(6):2291-6, 2007
5. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Zigeuner R.: Patterns of invasion and histological growth as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Virchows Arch. 448(5):604-11, 2006.
6. Kashibuchi K, Tomita K, Schalken JA, Kume H, Yamaguchi T, Muto S, Horie S, Kitamura T. The prognostic value of E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenin inurothelial cancer of the upper urinary tract. Eur Urol. 49(5):839-45, 2006

6.3. Trattamento e Follow-up

6.3.1. Terapia chirurgica ed endoscopica

La neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice (UUT-TCC/Upper Urinary Tract – Transitional Cell Carcinoma) rappresenta statisticamente circa il 5% delle neoplasie uroteliali. Insorge in circa il 2-4% dei pazienti affetti da neoplasia vescicale, mentre il rischio di neoplasia vescicale a seguito della diagnosi di neoplasia dell'alta via escrettrice è riportato con ampio range fra 20-75%. Il rapporto di incidenza maschio/femmina è 3/2 per la localizzazione pielo-caliciale e 2/1 per quella ureterale. La localizzazione pielo-caliciale è più frequente di quella uterale (rapporto 3/1), la cui frequenza decresce in senso caudo-craniale (70% uretere distale/25% uretere medio/5% uretere prossimale), la multifocalità omolaterale varia dal 27% al 36% mentre la bilateralità è compresa fra 2-8%. Il 50/60% delle neoplasie pielo-calicali sono invasive mentre dal 55 al 75% delle neoplasie ureterali sono a basso stadio e grado [1,2] (VL). La stadiazione biotica endoscopica pre-intervento risulta spesso sottostadiante e sottograduante a causa della esiguità dei campionamenti biotici ottenibili omnicomprensiva (strumentazione delicata, parete organica sottile, difficoltà di accesso endoscopico etc) [1,2] (VL).

La naturale conseguenza di tutte queste premesse è che a tutt'oggi la nefroureterectomia totale è il trattamento di elezione (fatte salve le indicazioni conservative di necessità) perché riduce il rischio di recidiva omolaterale (scarsa è la bilateralità sincrona o metacrona) e rende inoltre il follow-up successivo meno complicato ed oneroso.

Tale intervento effettuabile per via chirurgica tradizionale a cielo aperto (con singola o duplice incisione) o per via laparoscopica (intra od extraperitoneale) prevede l'escissione completa di tutto l'asse escretore fino alla pastiglia vescicale (tempo chirurgico proposto anche per via endoscopica tramite resezione endovesicale) onde evitare le recidive omolaterali (alta è la percentuale di multifocalità) e la contaminazione neoplastica

discendente (se non già presente alla diagnosi). Dibattuto e controverso rimane invece la necessità di comprendere nella nefrectomia la capsula adiposa e la fascia di Gerota come nella nefrectomia per neoplasia parenchimale, analogamente alla ghiandola surrenale [3] (VL).

I dati bibliografici inerenti il trattamento di tale neoplasia sono piuttosto frammentari a causa della relativa rarità di incidenza della stessa, della molteplicità di trattamenti proposti in tempi diversi e della non uniformità del follow-up (per lo più invece standardizzato per la malattia vescicale).

In questo capitolo vedremo pertanto di rispondere ai seguenti quesiti prefissati come obiettivi prioritari :

1- La nefroureterectomia laparoscopica ha analoga efficacia della tecnica open?

I dati sulla nefroureterectomia open più importanti derivano da una decina di lavori pubblicati con numero di pazienti superiori a 100 e con indicata la sopravvivenza a 5 anni libera da malattia [2] (VL). Relativamente allo stadio patologico tumorale si riportano i dati di sopravvivenza tumore-specifica :

- pTa 80-100%
- pT1 >90%
- pT2 >70%
- pT3 >40%
- pT4 0-29%

Valutando invece il grading neoplastico si evidenzia una grande differenza nella 5-yr DSS fra basso grado ed alto grado (85% vs 32%) [2] (VL).

Non esistono in letteratura dati comparativi valutabili per quanto concerne le varie metodiche proposte di nefroureterectomia chirurgica (con particolare riguardo all'escissione ureterale).

La nefroureterectomia laparoscopica è stata proposta per la prima volta nel 1991 da Clayman [4] (VL) e, dopo un periodo di scarso eco, ha recentemente trovato nell'ultima decade un notevole impulso. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata in più serie comparative fra tecnica open e laparoscopica in termini di recidiva locale (0-15% - media 5.4%), recidiva vescicale (10-55%), metastasi a distanza (5-ys metastasis free-survival 75-82%), tasso complessivo di complicanze (21% vs 18%), 5-ys DSS (80-90%) [2-5-6-7-8] (VL). Segnalati nella tecnica laparoscopica complessivamente nelle serie riportate 11 casi di metastatizzazione delle porte dovuti sempre al mancato utilizzo del sacchetto di raccolta nell'asportazione del pezzo anatomico. Riportati inoltre nella tecnica laparoscopica una minore ospedalizzazione, minor dolore post-operatorio, minori perdite ematiche e più rapido ritorno alle normali attività. Non esistono dati comparativi valutabili fra le diverse tecniche laparoscopiche comprensive di approccio transperitoneale o retro-peritoneale, diversi metodi di escissione dell'uretere terminale, utilizzo di tecnica laparoscopica pura o hand-assisted. La tecnica open sembrerebbe garantire ancora un vantaggio rispetto alla laparoscopia negli stadi localmente avanzati (T3 / N+) [2-5-6-7-8] (VL).

2- Qual è il ruolo della linfadenectomia nella chirurgia demolitiva?

Dati in letteratura concernenti l'utilità o meno dell'effettuazione della linfadenectomia in corso di Nefroureterectomia sono frammentari e discordanti. Nella maggior parte

dei lavori tale tempo chirurgico non viene routinariamente espletato ed anche quando effettuato l'area di dissezione linfonodale è estremamente variabile tanto che spesso il numero di linfonodi asportati è talmente esiguo da poter concludere che i pazienti definiti pN0 siano in realtà più onestamente classificabili come pNx. Un recente ed estremamente interessante lavoro di Kondo [9] (VL) avrebbe evidenziato che l'area di drenaggio linfonodale varia notevolmente in base alla lateralità ed alla locazione della neoplasia e comprende comunque una area molto più vasta di quella comunemente accettata. Similarmente alle neoplasie testicolari i tumori della pelvi renale dx metastatizzano primariamente in sede ilare, para e retrocavale mentre quelli dei 2/3 superiori dell'uretere dx in sede retrocavale ed intercavo-aortica; i tumori della pelvi renale sx metastatizzano invece in sede ilare e para-aortica mentre quelli dei 2/3 dell'uretere sx in sede para-aortica. Infine i tumori del 1/3 inferiore dell'uretere metastatizzano al di sotto della biforcazione aortica in sede iliaco-otturatoria con rispetto della lateralità. Nella casistica riportata dagli autori il 23.2% dei pazienti risultava pN+ (20-30% delle neoplasie pelliche ed ureterali medio-alte / 10% delle neoplasie ureterali pelviche). Circa il 45% dei pazienti pN+ erano classificati N+ agli esami di imaging pre-operatori. La compromissione linfonodale era praticamente assente fino allo stadio pT2 (pTis – pTa – pT1 0% / pT2 5%) e nei bassi gradi (G1 0% / G2 10%) ; la CSS a 5° anni dei pazienti pN+ era del 15.5%. Analoghi riscontri sulle percentuali di metastatizzazione linfonodale in relazione a stadio e grado sono stati riportati da altri autori [10] (VL).

Vista la ridotta compromissione linfonodale nelle neoplasie di basso stadio (non muscolo-invasive) e grado la linfadenectomia sembrerebbe risultare un over-treatment in tale categoria di pazienti mentre non è ben chiaro il ruolo terapeutico della stessa. E' stato postulato un possibile ruolo curativo (aumento CSS) specie negli stadi muscolo-invasivi (valutazione fra pN0 e pNx) [11-12-13] (VL).

Tale dato, se confermato, porterebbe alla indicazione ad una linfadenectomia estesa negli stadi avanzati riducendo in tali casi l'approccio laparoscopico allo stato attuale a pochi centri ultra specializzati.

3- Quando è proponibile il trattamento conservativo (organ-sparing) in alternativa alla chirurgia demolitiva (escluse le condizioni di necessità)?

Il trattamento nephron-sparing chirurgico nelle indicazioni di elezione, pur essendo saltuariamente praticato, ha in realtà una scarsa eco nelle pubblicazioni. Indicazioni chirurgiche proposte sono fondamentalmente le neoplasie ureterali a basso stadio e grado per lo più del tratto pelvico. Gli interventi chirurgici effettuabili consistono in resezioni ureterali con anastomosi termino-terminali o più frequentemente con reimpianto uretero-vescicale. La casistica più corposa è stata pubblicata nel 2007 da Lehmann [14] (VL) con riferita 10-yr progression-free-survival dell'80% e recidiva omolaterale 10% (quasi tutte neoplasie trattate erano non muscolo-invasive).

Diversamente molte più pubblicazioni inerenti il trattamento nephron-sparing esistono con approccio endoscopico (ureteroscopico e/o percutaneo). Le tecniche, specie ascendenti, si sono notevolmente evolute negli ultimi anni e l'introduzione di ureterorenoscopi semirigidi o flessibili ha sicuramente aumentato le possibilità terapeutiche anche grazie al possibile utilizzo di sonde laser (Neodimio o olmio). Tuttavia i lavori, già limitati come ampiezza numerica, differiscono notevolmente per tipologia di trattamento e follow-up e per caratteristiche delle neoplasie trattate.

Nella valutazione complessiva dei trattamenti endoscopici si possono estrapolare le

seguenti indicazioni [1-2-6-15-16] (VL):

- Il trattamento ureteroscopico ha una scarsa morbidità (8-13% di complicanze minori / 1-4% di perforazioni ureterali / 1-9% di stenosi ureterali comprendenti quelle relative a ripresa locale di malattia / stenosi maggiori con utilizzo di elettrodo e con laser Neodimio rispetto all'Olmio)
- L'utilizzo di una guaina ureterale ridurrebbe le pressioni endoluminali durante le manovre endoscopiche con possibili vantaggi (minori perforazioni e minor rischio di disseminazioni neoplastica)
- Il diametro massimo di neoplasia ureterale/pielica trattabile consigliato dalla maggior parte degli autori è di 1.5 cm / Le neoplasie calicali (specie calicali inferiori) sono difficilmente trattabili
- La DSS nelle neoplasie a buona prognosi varia fra 70-100% ma con una percentuale di recidiva locale fra 25-93%
- Il trattamento percutaneo può essere utilizzato tecnicamente per neoplasie peliche > 1.5 cm o dell'uretere prossimale non gestibili per via ascendente (migliore visione endoscopica)
- Esiste il rischio connesso all'apertura percutanea del sistema caliciale di disseminazione neoplastica lungo il tramite (segnalato in 2 casi)
- I dati concernenti la DSS e la percentuale di recidiva sono analoghi per l'approccio percutaneo a quelli riferiti per l'ureterosopia / le complicanze specie emorragiche maggiori (segnalate fino al 20%)
- Le neoplasie trattabili endoscopicamente dovrebbero essere solo quelle a buona prognosi (basso stadio e grado) tenendo presente che esiste un grosso rischio di sottostadiazione legato alla scarsa accuratezza del prelievo biptico
- Il follow-up è comunque molto oneroso per pazienti/medici con endoscopie ascendenti frequenti (possibili recidive anche dopo 5 anni di disease-free)
- Esistono dati scarsi e discordanti su chemio/immunoprofilassi (tramite cateterini ureterali, sonde nefrostomiche, DJ sfruttando il reflusso vescico-ureterale) dopo terapia conservativa sulle alte vie escrettrici

4- Quali possono essere le indicazioni e quali sono i risultati della chirurgia conservativa di necessità?

Vista la bassa 5-y survival dei pazienti affetti da neoplasia delle alte vie escrettrici in dialisi (30-40 %) e la bassa qualità di vita degli stessi sono stati proposti negli anni trattamenti nephron-sparing ad oltranza sia chirurgici che endoscopici a seconda della relativa fattibilità. I dati estrapolabili in letteratura sono ovviamente frammentari e non univoci. Le indicazioni proposte sono ovviamente:

- Neoplasie sincrone delle due vie escrettrici [17-18] (VL)
- Neoplasie in rene unico [18-19] (VL)
- Neoplasie in pazienti con quadro di IRC ad alto rischio dialisi dopo terapia demolitiva (anche solo monolaterale)[20] (VL)

I numeri sono naturalmente piccoli, gli interventi chirurgici spesso complessi (nephrectomie parziali con chirurgia da banco ed autotrapianto con pielovesicostomia) con dati di sopravvivenza discreti solo nelle neoplasie a buona prognosi e dati sulla funzionalità renale e qualità di vita (visto anche lo stretto follow-up necessario) non ben chiari.

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di eseguire la linfadenectomia per lo meno nelle neoplasie cN+ e/o cT3-4

Si suggerisce di considerare l'esecuzione di una ureterectomia distale con reimpianto in elezione nei tumori $\leq$ cT2 in alternativa alla nefroureterectomia

In assenza di evidenze convincenti della letteratura la Consensus Conference suggerisce di eseguire la linfadenectomia loco regionale per lo meno nei casi localmente avanzati (87%)

In assenza di evidenze convincenti della letteratura la Consensus Conference (80%) ritiene che sia possibile eseguire una ureterectomia con reimpianto in elezione, quando tecnicamente eseguibile, nei tumori non extraparietali

Bibliografia

1. Oosterlinck W., Solsona E. et al. "EAU Guidelines on Diagnosis and Treatment of UUT-TCC". Eur. Urol. 46(2004) 147-154
2. Zigeuner R., Pummer K., "Urothelial Carcinoma of the UUT : Surgical approach and prognostic factors". Eur.Urol. 53(2008) 720-731
3. Arancibia MF, Bolenz C, et al. "The modern management of UUT cancer: surgical treatment" BJU Int. 2007;99:978-981
4. Clayman RV, Kavoussi LR et al. "Laparoscopic nephroureterectomy : initial clinical case report". J. Laparoendosc.Surg. 1991;1:343-9
5. Rassweiler JJ., Schulze M. et al. "Laparoscopic Nephroureterectomy for UUT-TCC : Is in better than open surgery" Eur. Urol. 2004;46:690-7
6. Argyropoulos AN., Tolley DA. "UUT-TCC : current treatment overview of minimally invasive approaches" BJI Int. 2007 May;99(5):982-987
7. Eng MK., Shalhav AL. "Laparoscopic nephroureterectomy :long-term outcomes" Curr.Opin.Urol. 2008, 18:157-162
8. Bariol SV, Stewart GD, et al. "Oncological control following laparoscopic radical nephroureterectomy : 7-year outcome" J. Urol. 2004;172:1805-1808
9. Kondo T, Nakazawa H, et. al "Primary site and incidence of lymph node metastases in urothelial carcinoma of upper urinary tract"Urology 2007;69:265-269
10. Secin FP, Koppie TM , et. al "Evaluation of regional lymph node dissection in patients with UUT-TCC" Int. J. Urol. 2007;14:26-32
11. Kondo T, Nakazawa H, et al. "Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with UUT-TCC" J. Urol. 2007;178:1212-7
12. Brausi MA, Gavioli M, et al. "Retroperitoneal lymph node dissection (rp1d) in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative TCC of the UUT: Impact on survival" Eur. Urol. 2007;52:1414-1420
13. Abe T, Shinohara N, et al. "The role of lymph-node dissection in the treatment of upper urinary tract cancer: a multi-institutional study" BJUI 2008 Aug 5;102(5):576-580

14. Lehmann J, Suttman H, et al. "Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival" *Eur.Urol.*2007;51:1281-8
15. Johnson G.B, Grasso M, "Ureteroscopic management of UUT-TCC" *Curr.Opin.Urol.* 2005,15:89-93
16. Park S, Meng MV, "Endoscopic and minimally invasive approaches to UUT-TCC" *Curr.Opin.Urol.* 2005,15:336-341
17. Holmang S, Johansson SL, "Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas" *Cancer.* 2004 Aug 15;101(4):741-7
18. Goel MC, Novick AC, et al. "Partial nephrectomy for renal urothelial tumors: clinical update" *Urology* 2006 Mar; 67(3): 490-5
19. Steffens J, Humke U, "Partial nephrectomy and autotrasplantation with pyelovesicostomy for renal urothelial carcinoma in solitary kidneys: a clinical update" *BJU Int.*2007 May;99(5):1020-3
20. Holmang S, Johansson SL, "Tumours of the ureter and renal pelvis treated with resection and renal autotransplantation: a study with up to 20 years of follow-up" *BJU Int.*2005 Jun;95(9):1201-5

6.3.2. Radioterapia

Il ruolo della radioterapia nella cura dei tumori uroteliali (TCC) o non uroteliali (tumori squamocellulare o adenocarcinoma) dell'uretere non è definito. I dati di letteratura riportati si riferiscono a trattamenti radianti eseguiti con tecniche 2-D senza chiara definizione del volume bersaglio e con un elevato rischio di tossicità agli organi addominali radiosensibili (rene, intestino) [1] (VL). Le casistiche comprendono spesso pazienti con tumore TCC dell'uretere o tumore TCC della pelvi renale ossia di tumori che possono avere una diversa aggressività locale. Alcuni risultati indicano il beneficio della radioterapia adiuvante nel miglioramento del controllo locale negli stadi localmente avanzati. In una casistica francese [2](VL). 26 pazienti in stadio AJCC T3-T4 sono stati sottoposti a chirurgia seguita da radioterapia esterna con la dose totale di 45 Gy. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 60% per i pazienti in stadio T3 e del 19% nei pazienti in stadio T4. In caso di interessamento linfonodale la sopravvivenza scendeva al 15%. Czitö et al [3] (VL) hanno ottenuto una sopravvivenza a 5 anni del 39% in 31 pazienti trattati con radioterapia adiuvante con la dose totale di 47 Gy. L'impiego di chemioterapia concomitante alla radioterapia migliorava il rate di sopravvivenza: (67% con chemioterapia vs 27% senza chemioterapia, $p=0.01$)

Ricercatori cinesi [4] (VL) hanno recentemente riportato l'impiego della Radioterapia Intraoperatoria- IORT con fascio di elettroni nel trattamento di 17 pazienti con TCC dell'uretere. La dose di IORT somministrata è stata variabile tra 10 e 20 Gy, erogata con dosi differenziate in base al residuo (macro o micro) di malattia dopo chirurgia. Un ciclo di radioterapia esterna ha completato il trattamento adiuvante. Il controllo locale è stato

ottenuto nel 51% dei casi con una sopravvivenza globale del 46% a 5 anni; gli effetti collaterali acuti e tardivi sono stati accettabili. L'utilizzo della IORT può permettere di somministrare con precisione dosi di radiazioni più elevate con un maggiore potenziale di cura [4] (VL). La radioterapia adiuvante è stata inoltre impiegata nel trattamento multimodale di pazienti affetti da neoplasie dell'uretere di derivazione non uroteliale. Risultati più interessanti si sono ottenuti in quei pazienti affetti da neoplasie radiosensibili (adenocarcinoma di origine intestinale, carcinoma squamocellulare, small cell carcinoma); meno efficace è stato il ruolo della radioterapia adiuvante nella cura dei carcinomi sarcomatoidi o dei carcinosarcomi [5] (VL). I pazienti affetti da tumore dell'uretere non TCC presentano una prognosi severa e il ruolo dei trattamenti adiuvanti inclusa la radioterapia deve essere ancora stabilito. Tuttavia qualche esperienza mono-istituzionale indica il potenziale beneficio della radioterapia in condizioni di malattia confinata all'addome [6] (VL).

L'impiego di nuove tecniche di radioterapia come la IMRT (Radioterapia a modulazione di Intensità) potrebbe favorire l'erogazione di dosi più elevate ad aree a rischio di malattia residua senza causare effetti radio-indotti ad organi limitrofi al volume bersaglio.

RACCOMANDAZIONI

Non sono possibili raccomandazioni

Non c'è un ruolo definito per la RT nel trattamento dei tumori delle alte vie escretrici

Bibliografia

1. Parisi S, Troiano M., Corsa P. et al: Role of external radiation therapy in urinary cancers. Ann Oncol 18 (suppl 6) vi157-161, 2007
2. Maulard-durdus C., dufour B., Heenequin C et al : Post-operative radiation therapy in 26 patients with invasive TCC of the upper urinary tract. No impact on survival?. J Urol 155: 115-7, 1996.
3. Czito B., Zietmann A., Kaufman D et al: Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced TCC of the renal pelvis and ureter. J Urol 172:1271-5, 2004.
4. Zhang Q, Fu S., Liu T., et al: Adjuvant Intraoperative Electron Radiotherapy and external beam radiotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the ureter. Urologic Oncology (E-pub. 2008)
5. Busby JE, Brown GA, Tamboli P et al: Upper Urinary Tract Tumors with nontransitional histology: a single-center experience. Urology 67: 67: 518-523, 2006
6. Martin SM, Gonzales JR, Lagarto EG, et al: Primary Small Cell Carcinoma of the ureter. Int J Urology 14: 771-773, 2007.

6.3.3. Chemioterapia

Dal punto di vista dell'oncologo medico le neoplasie uroteliali della alta via escrettrice vengono trattate come le neoplasie uroteliali in genere. Il trattamento chemioterapico, non è infatti, a differenza di quello chirurgico e radioterapico per le neoplasie bulky, scelto in relazione alla sede ma al tipo istologico della neoplasia. Pertanto le neoplasie uroteliali vanno trattate con gli stessi schemi chemioterapici riservati al carcinoma uroteliale della vescica. Non vi sono studi di terapia adiuvante o neoadiuvante che stratifichino i pazienti in base alla sede della neoplasia. Pertanto per il trattamento medico si rimanda alle sezioni dedicate alla vescica. La stessa affermazione è valida per la neoplasia metastatica.

6.3.4. Follow-up

Nel follow-up dei tumori delle alte vie escrettrici è fondamentale valutare, oltre alla presenza di recidive locali di malattia, la presenza di lesioni metacrone; indipendentemente dal tipo di trattamento eseguito, il protocollo diagnostico per quanto riguarda le metodiche di imaging è sostanzialmente lo stesso delle lesioni primitive.

Probabilità di sviluppare una neoplasia vescicale

In una serie Sud Coreana di 181 pazienti consecutivi sottoposti a nefroureterectomia dal 1991 al 2006 con un follow up mediano di 37.5 mesi l'incidenza di neoplasia della vescica è stata del 35% a un intervallo mediano di 6 mesi. Nella serie gli unici fattori predittivi indipendente sono risultati la necrosi del tumore con un HR 2.1, la presenza di Cis concomitante, HR 2.5, e la presenza di margini positivi, HR 3.6. Una storia di precedente neoplasia vescicale non aveva un impatto significativo, HR di 1.131, analogamente a sede e dimensioni della neoplasia della via escrettrice o al tipo di procedure, con o senza pastiglia vescicale. La chemioterapia adiuvante aveva invece avuto un impatto decisamente favorevole, HR 0.25 [1] (VL).

In una serie di 90 pazienti con storia di neoplasia vescicale e gestione conservativa endoscopica di una neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice il tasso di recidiva vescicale è stato 42% a un tempo mediano rispettivamente di 3.4 anni [2] (VL).

In una serie multicentrica di 269 casi, il 47% ha sviluppato una neoplasia vescicale a un tempo mediano di 24 mesi [3].

189 pazienti consecutivi sottoposti a nefroureterectomia dal 1986 al 1995 con un follow up mediano di 91 mesi hanno avuto una incidenza di neoplasia vescicale pari al 31.2% [4]. L'unico fattore di rischio individuato è risultato la presenza di 2 o più focolai di neoplasia all'esame definitivo, RR 3

In una serie di 1003 pazienti operati di nefroureterectomia ben 84 (8%) avevano una storia di neoplasia vescicale precedente o concomitante e ben 284 di neoplasia metacrona a un intervallo mediano di 7 mesi (28%)[5].

Probabilità di sviluppare una seconda neoplasia dell'alta via escrettrice

In una serie di 3 centri Europei che include 234 pazienti sottoposti a nefroureterectomia dal 1989 al 2005 con un follow up mediano di 34 mesi, il 6% ha sviluppato neoplasia della via escrettrice contro laterale. L'unico fattore di rischio è risultato essere l'anamnesi di una precedente neoplasia vescicale, specialmente se muscolo invasiva, con una incidenza che sale, in quest'ultimo caso, al 20% [6] (VL).

L'incidenza di cancro della via escrettrice controlaterale è stato 2.1% in 145 pazienti operati dal 1990 al 2006 di nefroureterectomia a un tempo mediano di 12 mesi, l'incidenza di neoplasia vescicale il 26.2% a un follow up mediano di 7.5 mesi [7]

In una serie di Taiwan sono state analizzate le storie cliniche di 189 pazienti consecutivi sottoposti a nefroureterectomia dal 1986 al 1995 con un follow up mediano di 91 mesi. L'incidenza di neoplasia della via escrettrice controlaterale è stata il 5.8%. I fattori di rischio individuati sono stati l'insufficienza renale preoperatorio e la presenza di neoplasia vescicale concomitante (RR rispettivamente 3.6 e 4.4) [4] (VL).

In una serie di 145 pazienti tratta con ureterectomia segmentaria, il tasso di recidiva nella stessa via escrettrice è risultata pari al 10% e la sopravvivenza libera da progressione pari all'80%. Solo 17 casi erano però in stadio T2 o più [8] (VL).

57 pazienti gestiti mediante ablazione laser di neoformazioni uroteliali dell'alta via escrettrice del rene con un follow up minimo di 2 anni hanno avuto un tasso di recidive nella via escrettrice ipsilaterale pari a 89% con 5.5 recidive in media per paziente. La percentuale di pazienti che ha preservato il rene era pari all'81% e la sopravvivenza cancro specifica pari al 94.7%. La maggior parte erano lesioni di basso grado e stadio [9] (VL).

In una serie di 90 pazienti con storia di neoplasia vescicale e gestione conservativa endoscopica di una neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice il tasso di recidiva ipsilaterale è stato il 61% a un tempo mediano rispettivamente di 0.6 anni [2] (VL).

A un follow up di 52 e 58 mesi rispettivamente, Roupret riporta un tasso di recidiva ipsilaterale dopo URS o PCN per neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice del 37 e 31% in 42 pazienti [10] (VL).

In 24 pazienti gestiti mediante approccio per cutaneo alla pelvi renale per una neoplasia uroteliale, il 55% ha avuto una recidiva ipsilaterale a un follow up di 64 mesi [11] (VL).

Il 75% delle recidive ipsi laterali sono identificate con l'esame endoscopico [12] (VL).

Regime di follow up

Non esistono evidenze a supporto di un regime di follow up specifico in grado di impattare la sopravvivenza cancro specifica.

Di fatto l'alta percentuale di neoplasia vescicale sincrona/metacrona in caso di neoplasie uroteliali dell'alta via escrettrice impone l'esecuzione di una cistoscopia alla diagnosi e di eseguire controlli periodici. In generale la letteratura suggerisce controlli semestrali successivamente alla diagnosi, tenendo in considerazione che la maggior parte degli eventi si verifica a un tempo mediano di 6 – 36 mesi [1-12] La percentuale di recidiva nella via escrettrice controlaterale è inferiore al 10% con un tempo mediano sovrapponibile

a quello della recidiva vescicale. In generale la letteratura suggerisce di avvalersi di controllo trimestrali o semestrali con metodiche di imaging delle alte vie urinarie per la diagnosi (uroTAC) [1-12]. In caso di chirurgia di risparmio renale, sia essa chirurgica o endoscopica, il tasso di recidiva ispilaterale è decisamente più alto, almeno il 40%, e ha un tempo mediano decisamente più breve, inferiore all'anno. In questo caso è suggerito l'esecuzione periodica trimestrale, semestrale di esami endoscopici, unitamente a esami di imaging delle alte vie urinarie (uroTAC) [1-12]. Nella letteratura esaminata è proposto l'utilizzo periodico della citologia, trimestrale o semestrale, da urine e/o selettiva ureterale anche se probabilmente ha ruolo precipuo nella gestione delle lesioni di alto grado [1-12].

RACCOMANDAZIONI

Si suggerisce di eseguire URO-TC, cistoscopia e citologia urinaria semestralmente nei pazienti sottoposti a nefroureterectomia.

L'alta percentuale di neoplasia vescicale sincrona/metacrona in caso di neoplasie uroteliali dell'alta via escretrice impone l'esecuzione di una cistoscopia alla diagnosi e di eseguire controlli periodici. In generale la letteratura suggerisce controlli semestrali successivamente alla diagnosi.

Si suggerisce di eseguire URO-TC, cistoscopia, citologia urinaria e ureterorenoscopia semestralmente nei pazienti sottoposti a chirurgia conservativa.

L'ureterorenoscopia diagnostica assume grande rilievo quando applicata nel follow-up in pazienti già sottoposti a trattamento endoscopico o chirurgico conservativo per neoplasia dell'alta via escretrice; in questo caso il solo follow-up radiologico risulta inadeguato in quanto il 75% delle recidive sono diagnosticate solo con l'esame endoscopico.

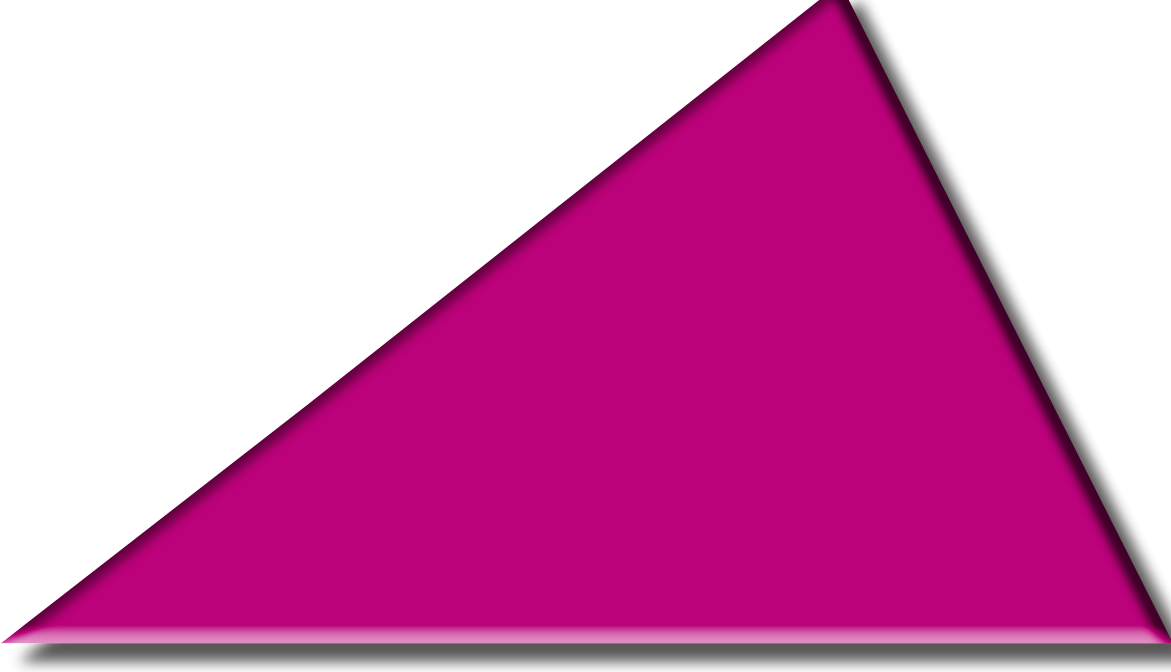
In caso di lesioni di alto grado si suggerisce l'esecuzione trimestrale della citologia urinaria almeno per il primo anno.

In caso di chirurgia di risparmio renale, sia essa chirurgica o endoscopica, il tasso di recidiva ispilaterale è alto, almeno il 40%, e ha un tempo mediano, inferiore all'anno.

Bibliografia

- 1) Ku JH, Choi WS, Kwak C, Kim HH. Bladder cancer after nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. 2009 Jun 23. [Epub ahead of print]
- 2) Krambeck AE, Thompson RH, Lohse CM, Patterson DE, Segura JW, Zincke H, Elliott DS, Blute ML. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma in patients with a history of bladder urothelial carcinoma. J Urol. 2007 May;177(5):1721-6
- 3) Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Gottardo F, Bouygues V, Galfano A, Martignoni G, Patard JJ, Artibani W, Ficarra V. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. BJU Int. 2008 Jun;101(11):1368-74

- 4) Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, Yang JW, Shu K, Huang CC, Chiang PH, Shiue YL. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*. 2003 Oct 15;98(8):1620-6.
- 5) Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, Kawa G, Ogawa O, Habuchi T, Kawauchi A, Uozumi J, Yokoi S, Tsujihata M, Hasui Y, Miyakoda K, Tada H, Ono Y, Naito S. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1397-407.
- 6) Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Galfano A, Bouygues V, Gardiman M, Martignoni G, Patard JJ, Artibani W, Ficarra V. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol*. 2009 Feb;16(2):187-91
- 7) Li WM, Li CC, Ke HL, Wu WJ, Huang CN, Huang CH. 3: The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. *J Urol*. 2009 Aug;182(2):451-8
- 8) Lehmann J, Suttman H, Kovac I, Hack M, Kamradt J, Siemer S, Wullich B, Zwergel U, Stöckle M. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol*. 2007 May;51(5):1281-8
- 9) Pak RW, Moskowitz EJ, Bagley DH. What is the cost of maintaining a kidney in upper-tract transitional-cell carcinoma? An objective analysis of cost and survival. *J Endourol*. 2009 Mar;23(3):341-6.
- 10) Rouprêt M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P, Bitker MO, Gattegno B, Richard F, Cussenot O. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2006 Jun;67(6):1181-7.
- 11) Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):925-9;
- 12) Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic surgery for upper tract transitional-cell carcinoma: complications and management. *J Endourol*. 2001 May;15(4):399-404



7. Appendici

7.1. Commissione

COORDINATORE

Paolo Puppo, Direttore, U.O. di Urologia, IST, Genova. (paolo.puppo@auro.it)

VICE COORDINATORI

Giario Conti, Direttore, U.O. di Urologia, Ospedale S. Anna, Como. (giario@tin.it)

Francesco Francesca, Direttore, U.O. di Urologia, Ospedale S. Chiara, Pisa. (f.francesca@ao-pisa.toscana.it)

COMITATO

Franco Bardari – Direttore, S.C. di Urologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti. (bardus@tin.it)

Maurizio Colecchia - Dipartimento di Patologia dirigente con incarico di alta professionalità prima fascia. Fondazione IRCCS Istituto Tumori di Milano. (Maurizio.Colecchia@istitutotumori.mi.it)

Renzo Colombo – Dirigente medico, Coordinatore Area di Attività Uro – Oncologica, Ospedale San Raffaele Milano – Università “Vita – Salute”, Dipartimento di Urologia, Ospedale San Raffaele, Milano. (renzo.colombo@hsr.it)

Renzo Corvò – Direttore S.C. Oncologia Radioterapica Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Università degli Studi Genova.

(renzo.corvo@unige.it – renzo.corvo@istge.it)

Fulvio Di Tonno – Dirigente medico, U.O.di Urologia, Ospedale Civile, Mestre. (fulvioditonno@libero.it)

Leonardo D'Urso – Dirigente medico, S.C.di Urologia, Ospedale S.Giovanni Bosco, Torino. (makerel@hotmail.com)

Paolo Fedelini – Responsabile U.O.di Urologia di Pronto Soccorso, Ospedale Cardarelli, Napoli. (paolo.fedelini@libero.it)

Roberta Gunelli – Dirigente medico, U.O.di Urologia, Ospedale Civile Morgagni, Forlì. (fiorifo@tin.it)

Angelo Naselli – Dirigente medico, U.O.di Urologia, IST, Genova. (angelo.naselli@libero.it)

Nicola Nicolai - Dirigente medico, S.C. di Urologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano. (nicola.nicolai@istitutotumori.mi.it)

Ciro Niro - Responsabile Nazionale Dipartimento di Uro-Andrologia AIMEF (Assoc.Italiana Medici di Famiglia) - Medico di Medicina Generale in San Severo (Fg). (ciro.niro@alice.it)

Marco Orsatti - Direttore S.C.Radioterapia Ospedale Sanremo-Asl 1 Imperiese.

Cinzia Ortega – Dirigente medico, Oncologia Medica, Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, Candiolo (TO). (cortega@mauriziano.it / cinzia.ortega@ircc.it)

Carlo Patriarca – Direttore U.O.di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera di Melagnano (MI). (carlo.patriarca@tin.it)

Giovanni Pappagallo – Epidemiologo Clinico, Dipartimento Scienze Mediche, U.O.C.di Oncologia, Azienda ULS 13, Mirano (Ve). (glpapp@tin.it)

Massimo Petracchini – Specialista in Radiodiagnostica, U.O.A.di Radiodiagnostica, Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro (IRCC), Candiolo (TO) – Servizio di Risonanza Magnetica, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino.

Giorgio Pomara – Dirigente medico, U.O.di Urologia, Ospedale S.Chiera, Pisa. (g.pomara@libero.it)

Enzo Ruggeri - Direttore U.O.C. di Oncologia, Ospedale Belcolle, Viterbo. (emruggeri@yahoo.it)

Renato Talamini – S.C.Unità di Epidemiologia e Biostatistica, Centro di Riferimento Oncologico – IRCCS, Aviano (PN).

(talaminir@cro.it)

Anna Tiberio – Dirigente medico, U.O. di Urologia, Ospedale Civile,
Portogruaro (VE). (atiberio@libero.it)

Claudio Vignali – Direttore S.O.D. Radiologia Interventistica, Ospedale di
Cisanello, Pisa. (cvignali@med.unipi.it)

REVISORI

Francesco Boccardo	(Genova)	oncologo
Alberto Bossi	(Villejuif - Parigi)	radioterapista
Sergio Bracarda	(Perugia)	oncologo
Marco Carini	(Firenze)	urologo
Michele Gallucci	(Roma)	urologo
Nicoletta Gandolfo	(San Remo)	radiologo
Pierpaolo Graziotti	(Rozzano [MI])	urologo
Massimo Maffezzini	(Genova)	urologo
Giuseppe Martorana	(Bologna)	urologo
Paolo Muto	(Napoli)	radioterapista
Carlo Neumayer	(Genova)	radiologo
Schunemann	(Roma)	metodologo
Filiberto Zattoni	(Verona)	urologo

7.2. Protocollo delle reviews

7.2.1. Definizione dei quesiti

Per ogni ricerca bibliografica si definisce il “Quesito della Ricerca”

Per ogni Quesito della Ricerca si definiscono i “Sottoquesiti”

7.2.2. Ricerca sistematica e tempistica della sua effettuazione.

- a) la ricerca bibliografica è effettuata sul Database MEDLINE usando il Motore di Ricerca PubMed (www.pubmed.org) ed è stata limitata a pubblicazioni in lingua inglese su uomini adulti del periodo 2004 – 2008. Sono state incluse pubblicazioni antecedenti o successive solo se di riconosciuta importanza nel mondo scientifico (milestone)
- b) per le neoplasie della vescica la ricerca è stata effettuata con la seguente chiave “urinary bladder neoplasms” [MESH] and [termine libero](#)
- c) per le neoplasie delle alte vie escrettrici la ricerca è stata effettuata con la seguente chiave “urologic neoplasms” [MESH] and “upper urinary tract” and [termine libero](#)
- d) come “limits” sono stati selezionati “English language” , “Adults” e il periodo di ricerca è stato limitato a “1/1/2004 – 31/12/2008”
- e) il [termine libero](#) è specifico per ogni quesito e sottoquesito. E’ stato individuato dopo diverse simulazioni su PubMed per comprendere tutte le pubblicazioni di interesse per ciascun quesito/sottoquesito.

- f) E' stata effettuata una deroga di periodo per le "milestones" per gli argomenti poveri di pubblicazioni recenti
- g) Non è stato ritenuto necessario valutare: Index medicus, Excerpta, la Letteratura Grigia, i Registri delle Ricerche e i dati delle Case Farmaceutiche
- h) In considerazione della scarsa qualità dei disegni degli studi presentati ai congressi, si è ritenuto non necessario valutare i proceeding dei convegni

7.2.3. Selezione dei lavori

- a) Linee Guida e Review non sistematiche (compresi capitoli di libri) non state prese in considerazione se non come fonte di milestone papers e spunti di discussione. Nessuna affermazione fatta è presa in considerazione se non derivante da una review sistematica
- b) Dall'elenco di pubblicazioni ottenute con la chiave di ricerca, relativamente a ogni quesito e sottoquesito, sono stati esclusi
 - 1) lavori non considerati pertinenti dal titolo
 - 2) lavori non considerati pertinenti dal testo dell'abstract
 - 3) lavori non considerati pertinenti dal testo del lavoro
- c) Di tutti i lavori selezionati è stata compilata una extraction form (EF) sulla base del modello riportato al termine dell'appendice. Il livello di evidenza è stato stabilito mediante l'applicazione del sistema GRADE (very low, low, moderate, high). E' stata consentita una parziale personalizzazione della EF in base alle caratteristiche del quesito e del sottoquesito, senza alcuna deroga all'applicazione del GRADE
- d) Ogni commissario ha provveduto personalmente alla compilazione delle EF e alla gradazione di ciascun lavoro attinente ai propri quesiti e sottoquesiti. Solo in casi di applicazioni del GRADE dubbia, ci è avvalsi del parere dell'intera commissione, specialmente degli esperti della valutazione della qualità metodologica.
- e) E' possibile che dopo la compilazione della EF un lavoro inizialmente giudicato utile possa non essere stato utilizzato

7.2.4. Extraction forms

EXTRACTION FORM GENERICO				
a) Identificazione				
	Primo Autore			
	Rivista			
	Anno			
	Volume			
	Titolo			
	Prima Pagina			
	Ultima Pagina			
b) Pazienti oggetto di osservazione: n.				
c) Disegno dello studio - Tipologia: Randomizzato ☐ Osservazionale ☐ Retrospectivo ☐ ☐				
d) Osservazioni metodologiche				
Endpoint adeguato al disegno:	si ☐	no ☐		
Dimensione adeguata al disegno:	si ☐	no ☐		
Adeguatezza procedure di randomizzazione:	si ☐	no ☐		
Mascheramento del braccio di controllo:	si ☐	no ☐		
Descrizione sistematica del flusso dei pazienti, perdita al follow-up:	si ☐	no ☐		
Report "selettivi", basati sui risultati e non sull'intenzione originaria:	si ☐	no ☐		
Interruzione precoce dello studio, non preordinata:	si ☐	no ☐		
Definizione / applicazione dei criteri di selezione dei casi/controlli (studi caso-controllo) e dei soggetti esposti/non esposti (studi di coorte):	si ☐	no ☐		
Omogeneità nella modalità di rilevazione degli eventi (casi vs controlli / esposti vs non esposti):	si ☐	no ☐		
Coesistenza di effetti benefici e detrimental:	si ☐	no ☐		
A vs B non disponibile; inferenza ricavata da A vs C e da C vs B:	si ☐	no ☐		
Analisi effettuata con dimensioni campionarie o n° di eventi inferiori a quanto prestabilito:	si ☐	no ☐		
"large effect" = RR/OR/HR >2 o <0.5:	si ☐	no ☐		
"very large effect" = RR/OR/HR >5 o <0.2:	si ☐	no ☐		
e) Esito	utilizzato ☐ non utilizzato ☐			
f) Gradazione (GRADE)	VL ☐	L ☐	M ☐	H ☐

EXTRAXCTION FORM EPIDEMIOLOGICO

a) Identificazione

	Primo Autore
	Rivista
	Anno /Volume
	Titolo
	Prima Pagina / Ultima Pagina
	Paese/Nazione

b) Disegno dello studio - Tipologia:

descrittivo ☐; ecologico ☐; migranti ☐; caso-controllo-popolazione ☐; caso-controllo-ospedaliero ☐; coorte/prospettico ☐; caso-controllo-nested ☐; cross-sectional ☐; randomizzato/intervento ☐; meta-analisi ☐; pool-analisi ☐

c) Centri coinvolti: monocentrico ☐ multicentrico ☐

d) Frequency matched: no ☐ si ☐ (specificare)

e) Osservazioni metodologiche

Sottoposto comitato etico:	si ☐	no ☐
Consenso informato:	si ☐	no ☐
Questionari raccolta dati: validato	si ☐	no ☐
Tipo questionario: autocompilato ☐ ; intervista face-to-face ☐ ; intervista-telefonica ☐ ; records cartella-clinica ☐ ; intervista parente/i ☐		
Calcolo n. casi e n. controlli necessari per lo studio (x/x)	si ☐	no ☐
Definizione di caso e controllo (ICD-9/ICD-0):	si ☐	no ☐
Gruppo etnico/razza:	specificare	
Criteri di eleggibilità casi:	si ☐	no ☐
Criteri di eleggibilità controlli:	si ☐	no ☐
Intervistatrici "trained":	si ☐	no ☐
Valore fattore di rischio:	nominale ☐ ; continuo ☐ ; terzile/quartile ☐	
Calcolo del rischio:	odds ratios (OR) ☐ ; rischio relativo (RR) ☐ ; rischio attribuibile (AR) ☐ ; hazard ratios (HR) ☐ ; SMR ☐	
Modello usato per rischio:	logistico condizionato ☐ ; logistico non condizionato ☐	
Rischio aggiustato: (specificare)	si ☐	no ☐
Appropriatezza aggiustamento:	si ☐	no ☐
Periodo studio (anni):	dal [] al []	
Adesione allo studio (%):	casi [%] controlli [%];	
Motivi non adesione: (specificare)	si ☐	no ☐
f) Pazienti oggetto di osservazione	- N. casi: [] - Età (range) [] - Gender M []; F []	
	- N. controlli: [] - Età (range) [] - Gender M []; F []	
	- N. casi/N. coorte [] - Età (range) [] - Gender M []; F []	

g) Risultati

Fattori a rischio/ protezione significativi:
Fattori a rischio/ protezione borderline:
No rischio/ protezione:

h) Note/osservazioni

i) Esito	utilizzato ☐	non utilizzato ☐
l) Qualità dell'evidenza	VL ☐	L ☐ M ☐ H ☐

7.2.5. Quesiti, sottoquesiti

a) Quesito: Epidemiologia e fattori di rischio delle neoplasie uroteliali

Sottoquesiti:

Incidenza e mortalità tumore della vescica
Fattori di rischio del carcinoma della vescica
Rischio di secondo tumore della vescica radio/chemio indotto

Popolazione: tutte le popolazioni monitorate dai registri, soggetti esposti/non esposti ai fattori di rischio

Tipo di intervento: pianificazione sanitaria e identificazione situazioni a rischio da studiare con l'epidemiologia analitica, prevenzione primaria

Risultati interessati dalla review: quadro geografico e temporale degli indici epidemiologici descrittivi ai fini di corretti interventi in salute pubblica

Tipologia degli studi accettabili: caso-controllo, coorte, pooled analysis

Chiave di ricerca su Pubmed

"urinary bladder neoplasms" [MESH] AND ("incidence rates" OR "mortality rates")

"urinary bladder neoplasms" [MESH] AND "risk factors"

"urinary bladder neoplasms" [MESH] AND ("case-controls studies" OR "cohort studies" OR "cross-sectional studies" OR "pooled analysis")

Identificati 500

Scartati dal titolo 264

Scartati dall'abstract 91

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 0

Utilizzati 145

Milestones 0

b) Quesito: diagnosi neoplasie della vescica

Sottoquesiti:

Diagnosi clinica
Imaging
Cistoscopia
Markers diagnostici

Popolazione: pazienti con sospetto o accertato cancro della vescica

Tipo di intervento: sensibilità e specificità dei principali sintomi e segni del cancro della vescica, confronto tra metodiche diagnostiche di riferimento in termini di sensibilità e specificità

Risultati interessati dalla review: efficienza diagnostica di sintomi, segni e principali indagini strumentali o di laboratorio

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“ultrasound” or “echotomography” or “ultrasonography” or “computerized tomography” or “magnetic resonance” or “positron emission tomography” or “CT” or “MR” or “PET” or “urography”)
“urinary bladder neoplasms” [MESH] or “cystoscopy”
“urinary bladder neoplasms” [MESH] or “haematuria”
“urinary bladder neoplasms” [MESH] AND “diagnostic marker” OR “tumor marker”
OR “biological marker”

Identificati 7340

Scartati dal titolo 7053

Scartati dall'abstract 256

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 0

Utilizzati 31

Milestones 30

c) Quesito: primo trattamento endoscopico

Sottoquesiti:

resezione endoscopica transuretrale
chemioprollassi postoperatoria

Popolazione: pazienti con sospetto o accertato cancro della vescica

Tipologia di intervento: modalità di esecuzione della resezione transuretrale e del mapping vescicale, incidenza complicanze, modalità di somministrazione e tipo di chemioprollassi postoperatoria

Risultati interessati dalla review: qualità della resezione, valutazione incidenza e prevenzione delle complicanze, efficienza terapeutico della chemioprollassi perioperatoria

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and “endoscopy”
“urinary bladder neoplasms” [MESH] and “instillation”

Identificati 422

Scartati dal titolo 212

Scartati dall'abstract 120

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 74

Utilizzati 16

Milestones 15

d) Quesito: Caratterizzazione anatomo – patologica neoplasie della vescica e delle alte vie urinarie

Sottoquesiti:

- classificazione
- stadiazione
- gradazione
- istotipi rari
- neoplasie alte vie urinarie
- markers prognostici

Popolazione: pazienti con accertato cancro della vescica

Tipologia di intervento: identificazione modalità di classificazione, stadiazione, gradazione delle neoplasie uroteliali (vescica e alte vie urinarie), istotipi rari, rischi relativi marcatori prognostici

Risultati interessati dalla review: efficienza prognostica stadiazione e gradazione delle neoplasie uroteliali e dei marcatori

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and (“histotype” or “variants”)

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and “staging”

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and “displasia”

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and “Cis”

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and “papilloma”

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and “inverted papilloma”

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and “pnlmp”

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and “grading”

“urinary bladder neoplasm” [MESH] and “upper urinary tract”

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“prognostic marker” or “tumor marker” or “biomolecular marker”)

Identificati 1243

Scartati dal titolo 1032

Scartati dall'abstract 143

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 0

Utilizzati 68

Milestones 13

e) Quesito: trattamento neoplasie vescicale non muscolo invasive a basso grado

Sottoquesiti:

- individuazione corrispettivo clinico termine “basso grado”/”alto grado”
- trattamento neoplasie a basso grado e basso rischio di recidiva
- trattamento neoplasie a basso grado e alto rischio di recidiva
- follow up neoplasie basso grado

Popolazione: pazienti con accertato cancro della vescica non muscolo invasivo di basso grado

Tipo di intervento: impatto sulla prognosi della diagnosi di una neoplasia a basso grado, modalità di trattamento delle neoplasie a basso grado, modalità follow up

Risultati interessati dalla review: efficienza trattamento neoplasia a basso grado e follow up

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“non muscle invasive” or “superficial”)

“urinary bladder neoplasms” [MESH Major Topic] and “low risk”

“urinary bladder neoplasms” [MESH Major Topic] and “intravesical chemotherapy”

“urinary bladder neoplasms” [MESH Major Topic] and (“mitomycin c” or “epirubicin” or BCG”) “urinary bladder neoplasms” [MESH Major Topic] and “transurethral resection”

“urinary bladder neoplasms” [MESH Major Topic] and “therapy”

“urinary bladder neoplasms” [MESH Major Topic] and “follow-up”

Identificati 719

Scartati dal titolo 512

Scartati dall'abstract 106

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 7

Utilizzati 94

Milestones 37

f) Quesito: imaging neoplasie vescicale di alto grado

Sottoquesiti:

stadiazione

follow up

Popolazione: pazienti con accertato cancro della vescica di alto grado

Tipo di intervento: sensibilità e specificità delle principali metodiche di riferimento

Risultati interessati dalla review: efficienza diagnostica principali indagini strumentali

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“ultrasound” or “echotomography” or

“ultrasonography” or “computerized tomography” or “magnetic resonance” or

“positron emission tomography” or “CT” or “MR” or “PET” or “urography”)

Identificati 272

Scartati dal titolo 115

Scartati dall'abstract 119

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 0

Utilizzati 38

Milestones 26

g) Quesito: trattamento neoplasie di alto grado non muscolo invasive

Sottoquesito

seconda resezione endoscopica/mapping vescicale

terapia topica con chemioterapia

terapia topica con BCG

cistectomia radicale

follow up

Popolazione: pazienti con accertato cancro della vescica di alto grado non muscolo invasivo

Tipo di intervento: modalità di trattamento, resezione trans uretrale, seconda resezione transuretrale, chemioterapia topica, immunoterapia topica, cistectomia radicale, follow up

Risultati interessati dalla review: efficienza principali modalità di trattamento

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“non muscle invasive” or “superficial”)

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and “BCG”

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and “radical cystectomy”

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“mitomycin” or “epirubicin”)

Identificati 902

Scartati dal titolo 720

Scartati dall'abstract 96

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 19

Utilizzati 67

Milestones 6

h) Quesito: trattamento neoplasie di alto grado muscolo invasive

Sottoquesiti:

Cistectomia

Derivazione urinarie

Radioterapia e terapia trimodale

Chemioterapia

Popolazione: pazienti con accertato cancro della vescica di alto grado muscolo invasivo

Tipo di intervento: cistectomia radicale, cistectomia parziale, resezione endoscopica transuretrale, radioterapia, derivazione urinarie, chemioterapia peripoperatoria

Risultati interessati dalla review: efficienza principali modalità di trattamento

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“cystectomy” or “radical cystectomy”)

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and “urinary diversion”
“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“radiotherapy” or “radiation” or “bladder sparing” or “bladder conservation” or “organ preservation” or “conservative therapy” or “trimodality” or “modality”)
“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“neoadjuvant” or “adjuvant” or “perioperative”)

Identificati 1935

Scartati dal titolo 1448

Scartati dall'abstract 345

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 0

Utilizzati 142

Milestones 69

i) Quesito: trattamento neoplasie neoplasia metastatica uroteliale

Sottoquesiti

Terapia chirurgica

Chemioterapia

Popolazione: pazienti con accertato cancro della vescica di alto grado metastatico

Tipo di intervento: chemioterapia, metastasectomia

Risultati interessati dalla review: efficienza principali modalità di trattamento

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and “chemotherapy”

“urinary bladder neoplasms” [MESH] and (“metastasis” and “Surgery”)

Identificati 659

Scartati dal titolo 524

Scartati dall'abstract 108

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 11

Utilizzati 16

Milestones 15

l) Quesito: trattamento neoplasie della vescica non transizionali

Popolazione: pazienti con accertato cancro della vescica non uroteliale

Tipo di intervento: modalità di trattamento

Risultati interessati dalla review: efficienza principali modalità di trattamento

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urinary bladder neoplasms” [MESH] NOT Transitional Cell, Carcinoma [MESH].

Identificati 828

Scartati dal titolo 708

Scartati dall'abstract 89

Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 2

Utilizzati 29

Milestones 7

m) Quesito: diagnosi neoplasie delle alte vie urinarie

Sottoquesito

Diagnosi clinico

Imaging

Endoscopia

Markers diagnostici

Popolazione: pazienti con sospetta o accertata neoplasia dell'alta via urinaria

Tipo di intervento: sensibilità e specificità dei principali sintomi di neoplasia dell'alta via urinaria, confronto tra metodiche diagnostiche di riferimento in termini di sensibilità e specificità

Risultati interessati dalla review: efficienza diagnostica di sintomi, segni e principali indagini strumentali o di laboratorio

Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“urologic neoplasms” [MESH] and “upper urinary tract”

“upper tract” AND “imaging” AND “neoplasm”

“upper tract” AND “imaging” AND “neoplasia”

“upper tract” AND “imaging” AND “cancer”

“upper tract” AND “imaging” AND “carcinoma”

“urinary tract” AND “imaging” AND “neoplasm”

“urinary tract” AND “imaging” AND “neoplasia”

“urinary tract” AND “imaging” AND “cancer”

“urinary tract” AND “imaging” AND “carcinoma”

“urinary tract” AND “imaging” AND “tumors”

“urinary tract” AND “imaging” AND “transitional cell carcinoma”

“urinary tract” AND “urography” AND “transitional cell carcinoma”

“transitional cell carcinoma” AND “urinary tract” AND “Positron-Emission Tomography”

“transitional cell carcinoma” AND “urinary tract” AND “Computed Tomography”

“transitional cell carcinoma” AND “urinary tract” AND “Ultrasonography”

“urinary tract” AND “magnetic resonance” AND “transitional cell carcinoma”

“upper urinary tract” AND “imaging”

“urologic neoplasms” [MESH] and “upper urinary tract” [MESH] AND “diagnostic marker” OR “tumor marker” OR “biomolecular marker”

Identificati 681
Scartati dal titolo 581
Scartati dall'abstract 64
Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 0
Utilizzati 36
Milestones 17

n) Quesito: caratterizzazione anatomo –patologica neoplasia alta via urinaria

Popolazione: pazienti con accertata neoplasia dell'alta via urinaria
Tipo di intervento: identificazione modalità di classificazione, stadiazione, gradazione delle neoplasie uroteliali dell'alta via urinaria
Risultati interessati dalla review: efficienza prognostica stadiazione e gradazione delle neoplasie uroteliali
Tipologia degli studi accettabili: tutti

Chiave di ricerca su Pubmed

“Urinary Bladder Neoplasms” [MESH] and “upper urinary tract”

Identificati 80
Scartati dal titolo 61
Scartati dall'abstract 14
Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 0
Utilizzati 5
Milestones 1

o) Quesito: trattamento e follow up delle neoplasie dell'alta via urinaria

Sottoquesiti

Terapia chirurgica ed endoscopica
Radioterapia
Chemioterapia ([riferirsi al quesito h ->sottoquesito chemioterapia e i](#))
Follow up

Chiave di ricerca su Pubmed

“urologic neoplasms” [MESH] and “upper urinary tract”

Popolazione: pazienti con accertata neoplasia dell'alta via urinaria
Tipo di intervento: ureterorenoscopia operativa, resezione segmentaria, nefroureterectomia, modalità follow up

Risultati interessanti dalla review: efficienza trattamenti terapeutici neoplasia dell’alta via urinaria e follow up
Tipologia degli studi accettabili: tutti

Identificati 225
Scartati dal titolo 134
Scartati dall’abstract 48
Scartati dopo la lettura del testo/compilazione della EF 0
Utilizzati 43
Milestones 5

sunto lavori	
identificati	15.806
scartati dal titolo	13.364
scartati dall’ abstract	1.599
scartati dopo lettura testo o compilazione dell’ Extraction Form	113
usati	730
milestones	241

7.3. Consensus Conference

Si è tenuta a Fiuggi dall' 8 al 9 maggio 2009 con la partecipazione di 112 professionisti appartenenti alle seguenti specialità:

- 75 urologi
- 9 patologi
- 8 radioterapisti
- 9 oncologi
- 5 medici di medicina generale
- 5 radiologi
- 1 epidemiologo

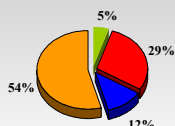
Le domande sono state formulate e votate prima e dopo la presentazione della letteratura sull'argomento e la relativa discussione.

domanda e votazione
pre discussione

domanda e votazione
post discussione

1) MICROEMATURIA ASINTOMATICA, WORK UP DIAGNOSTICO

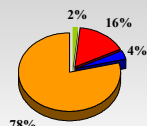
1. a nessuno
2. a tutti
3. per età
4. per categorie a rischio



Pre discussione

1*) MICROEMATURIA ASINTOMATICA, WORK UP DIAGNOSTICO

1. a nessuno
2. a tutti
3. per età
4. per categorie a rischio



Post discussione

2) IN CASO DI EMATURIA MACROSCOPICA QUALE PRIMO ESAME È CONSIGLIABILE ?

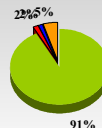
1. ecotomografia
2. TC addome con MdC
3. cistoscopia
4. urografia



Pre discussione

2*) IN CASO DI EMATURIA MACROSCOPICA QUALE PRIMO ESAME È CONSIGLIABILE ?

1. ecotomografia
2. TC addome con MdC
3. cistoscopia
4. urografia



Post discussione

3) IN CASO DI ECOTOMOGRAFIA POSITIVA, LA CISTOSCOPIA AMBULATORIALE È CONSIGLIABILE ?

1. sempre
2. mai



Pre discussione

3*) IN CASO DI ECOTOMOGRAFIA POSITIVA, LA CISTOSCOPIA AMBULATORIALE È CONSIGLIABILE ?

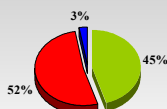
1. sempre
2. mai



Post discussione

4*) UTILIZZI LA CITOLOGIA URINARIA IN FASE DIAGNOSTICA ?

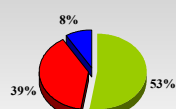
1. sempre
2. solo in caso di ecotomografia negativa
3. mai



Post discussione

4) UTILIZZI LA CITOLOGIA URINARIA IN FASE DIAGNOSTICA ?

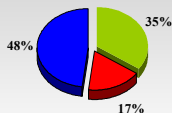
1. sempre
2. solo in caso di ecotomografia negativa
3. mai



Pre discussione

5)IN CASO DI ECOGRAFIA NEGATIVA E CITOLOGIA POSITIVA E' CONSIGLIABILE ESEGUIRE IL MAPPING...

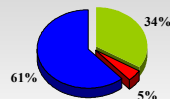
1. Con luce bianca
2. Con NBI
3. Con PDD



Pre discussione

5*)IN CASO DI ECOGRAFIA NEGATIVA E CITOLOGIA POSITIVA E' CONSIGLIABILE ESEGUIRE IL MAPPING...

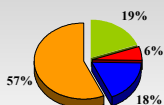
1. Con luce bianca
2. Con NBI
3. Con PDD



Post discussione

QUANDO È CONSIGLIABILE UN MAPPING VESCICALE SU MUCOSA SANA CONTESTUALE ALLA PRIMA RESEZIONE ?

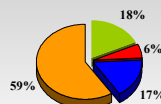
1. Mai
2. Malattia multifocale
3. Presenza di citologia urinaria positiva
4. Risposta 2 + 3



Pre discussione

6*)QUANDO È CONSIGLIABILE UN MAPPING VESCICALE SU MUCOSA SANA CONTESTUALE ALLA PRIMA RESEZIONE ?

1. Mai
2. Malattia multifocale
3. Presenza di citologia urinaria positiva
4. Risposta 2 + 3



Post discussione

7)E' CONSIGLIABILE L'INSTILLAZIONE PRECOCE DOPO TUR ?

1. Si
2. No



Pre discussione

7*)E' CONSIGLIABILE L'INSTILLAZIONE PRECOCE DOPO TUR ?

1. Si
2. No



Post discussione

8*)E' CONSIGLIABILE

1. utilizzare solo il grading WHO 2004
2. utilizzare il grading WHO 2004 affiancando il grading WHO 1973



Dopo discussione

8)E' CONSIGLIABILE

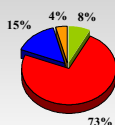
1. utilizzare solo il grading WHO 2004
2. utilizzare il grading WHO 2004 affiancando il grading WHO 1973



Pre discussione

9)QUALE TRATTAMENTO TOPICO NEI PAZIENTI A BASSO GRADO E ALTO RISCHIO DI RECIDIVA ?

1. Niente
2. Ciclo di induzione con antiblastico
3. Ciclo di induzione con il BCG
4. Termochemioterapia



Pre discussione

9*)QUALE TRATTAMENTO TOPICO NEI PAZIENTI A BASSO GRADO E ALTO RISCHIO DI RECIDIVA ?

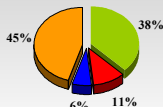
1. Niente
2. Ciclo di induzione con antiblastico
3. Ciclo di induzione con il BCG
4. Termochemioterapia



Post discussione

10)COME TRATTARE LA MALATTIA A BASSO GRADO CHE RECIDIVA ?

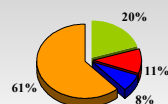
1. TUR
2. Elettrofotocoagulazione ambulatoriale
3. Sorveglianza
4. Qualsiasi delle precedenti



Pre discussione

10*)COME TRATTARE LA MALATTIA A BASSO GRADO CHE RECIDIVA ?

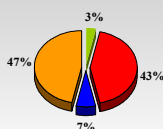
1. TUR
2. Elettrofotocoagulazione ambulatoriale
3. Sorveglianza
4. Qualsiasi delle precedenti



Post discussione

12)QUANDO ESEGUIRE LE SUCCESSIVE CISTOSCOPIE DOPO LA PRIMA DI CONTROLLO A 3 MESI NEGATIVA, IN CASO DI BASSO GRADO E BASSO RISCHIO DI RECIDIVA ?

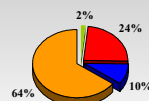
1. Ogni 3 mesi
2. Ogni 6 mesi
3. Ogni 9 mesi
4. Ogni anno



Pre discussione

12*)QUANDO ESEGUIRE LE SUCCESSIVE CISTOSCOPIE DOPO LA PRIMA DI CONTROLLO A 3 MESI NEGATIVA, IN CASO DI BASSO GRADO E BASSO RISCHIO DI RECIDIVA ?

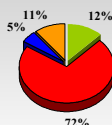
1. Ogni 3 mesi
2. Ogni 6 mesi
3. Ogni 9 mesi
4. Ogni anno



Post discussione

13)QUANDO ESEGUIRE LE SUCCESSIVE CISTOSCOPIE DOPO LA PRIMA DI CONTROLLO A 3 MESI NEGATIVA, IN CASO DI BASSO GRADO E ALTO RISCHIO DI RECIDIVA ?

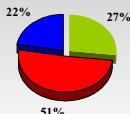
1. Ogni 3 mesi
2. Ogni 6 mesi
3. Ogni 9 mesi
4. Ogni anno



Pre discussione, non rivoltata

14) IN CASO DI FOLLOW UP MENO AGGRESSIVO È CONSIGLIABILE UN CONTROLLO CITOLOGICO PERIODICO?

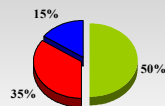
1. Si prima della cistoscopia
2. Si a intervalli (indipendentemente dalla cistoscopia)
3. No



Pre discussione

14*) IN CASO DI FOLLOW UP MENO AGGRESSIVO È CONSIGLIABILE UN CONTROLLO CITOLOGICO PERIODICO?

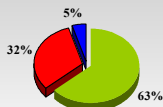
1. Si prima della cistoscopia
2. Si a intervalli (indipendentemente dalla cistoscopia)
3. No



Post discussione

15) NELLE NEOPLASIE AD ALTO GRADO È CONSIGLIABILE LA RETUR NELLA PRIMA RESEZIONE ENDOSCOPICA ?

1. Si
2. Solo se ci sono dei dubbi sull'adeguatezza della prima resezione
3. No



Pre discussione

15*) NELLE NEOPLASIE AD ALTO GRADO È CONSIGLIABILE LA RETUR NELLA PRIMA RESEZIONE ENDOSCOPICA ?

1. Si
2. Solo se ci sono dei dubbi sull'adeguatezza della prima resezione
3. No



Post discussione

16) È CONSIGLIABILE UN MAPPING CONTESTUALE ?

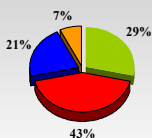
1. Si
2. No



Pre discussione , non rivoltata

17) IN CASO DI FALLIMENTO DI BCG, RITIENI POSSIBILE ANCORA UNO SPAZIO PER UNA TERAPIA CONSERVATIVA?

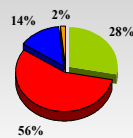
1. No
2. Si con ulteriore ciclo di BCG
3. Si con ciclo di chemioterapia
4. Si con termo chemioterapia



Pre discussione

17*) IN CASO DI FALLIMENTO DI BCG, RITIENI POSSIBILE ANCORA UNO SPAZIO PER UNA TERAPIA CONSERVATIVA?

1. No
2. Si con ulteriore ciclo di BCG
3. Si con ciclo di chemioterapia
4. Si con termo chemioterapia



Post discussione

18)PENSI CHE ESISTA UN RUOLO PER LA CISTECTOMIA PARZIALE ?

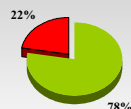
1. No
2. Si, in casi selezionati



Pre discussione

18*)PENSI CHE ESISTA UN RUOLO PER LA CISTECTOMIA PARZIALE ?

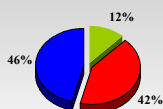
1. No
2. Si, in casi selezionati



Post discussione

19)E' CONSIGLIABILE ESEGUIRE UNA VALUTAZIONE ISTOLOGICA DELL'URETRA PROSTATICA PER ESEGUIRE UNA NEOVESCICA ORTOTOPICA ?

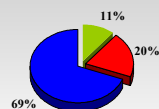
1. No
2. Si con una biopsia endoscopica preoperatoria
3. Si con l'esame estemporaneo del margine uretrale



Pre discussione

19*)E' CONSIGLIABILE ESEGUIRE UNA VALUTAZIONE ISTOLOGICA DELL'URETRA PROSTATICA PER ESEGUIRE UNA NEOVESCICA ORTOTOPICA ?

1. No
2. Si con una biopsia endoscopica preoperatoria
3. Si con l'esame estemporaneo del margine uretrale



Post discussione

20)SI DEVE ESEGUIRE UN FOLLOW UP ONCOLOGICO DOPO CISTECTOMIA RADICALE IN UN PAZIENTE SEGUITO CLINICAMENTE E CON ECOTOMOGRAFIA?

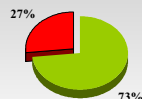
1. Si periodicamente
2. Solo in caso di comparsa di segni e sintomi suggestivi di ripresa di malattia.



Pre discussione

20*)SI DEVE ESEGUIRE UN FOLLOW UP ONCOLOGICO DOPO CISTECTOMIA RADICALE IN UN PAZIENTE SEGUITO CLINICAMENTE E CON ECOTOMOGRAFIA?

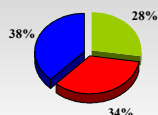
1. Si periodicamente
2. Solo in caso di comparsa di segni e sintomi suggestivi di ripresa di malattia.



Post discussione

21)SI RITIENE IL PROTOCOLLO DI RADIO CHEMIOTERAPIA

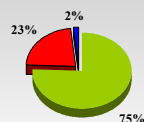
1. Sperimentale
2. Applicabile alla pratica clinica in casi selezionati
3. Applicabile solo ai pazienti unfit per la cistectomia radicale



Pre discussione

21*)SI RITIENE IL PROTOCOLLO DI RADIO CHEMIOTERAPIA

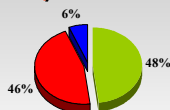
1. Sperimentale
2. Applicabile alla pratica clinica in casi selezionati
3. Applicabile solo ai pazienti unfit per la cistectomia radicale



Post discussione

22) LA CHEMIOTERAPIA NEI PAZIENTI N+ CLINICO ALLA DIAGNOSI E' CONSIGLIABILE

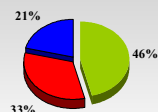
1. Prima della chirurgia (neoadiuvante)
2. Dopo la chirurgia (adiuvante)
3. Come terapia esclusiva



Pre discussione

22*) LA CHEMIOTERAPIA NEI PAZIENTI N+ CLINICO ALLA DIAGNOSI E' CONSIGLIABILE

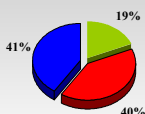
1. Prima della chirurgia (neoadiuvante)
2. Dopo la chirurgia (adiuvante)
3. Come terapia esclusiva



Post discussione

23) CHIRURGIA DELLA MALATTIA METASTATICA RESPONSIVA A CHEMIOTERAPIA?

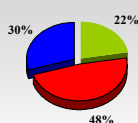
1. Non vi è indicazione in alcun caso
2. Vi è un'indicazione in specifiche categorie di pazienti
3. Vi è indicazione in tutti i casi dove tecnicamente possibile



Pre discussione

23*) CHIRURGIA DELLA MALATTIA METASTATICA RESPONSIVA A CHEMIOTERAPIA?

1. Non vi è indicazione in alcun caso
2. Vi è un'indicazione in specifiche categorie di pazienti
3. Vi è indicazione in tutti i casi dove tecnicamente possibile



Post discussione

24) PIELOGRAFIA ASCENDENTE. E' VERAMENTE UTILE NELLA DIAGNOSTICA DELLE ALTE VIE ESCRETORICHE AL DI FUORI DELL'URETERORENOSCOPIA ?

1. Si
2. No



Pre discussione

24*) PIELOGRAFIA ASCENDENTE. E' VERAMENTE UTILE NELLA DIAGNOSTICA DELLE ALTE VIE ESCRETORICHE AL DI FUORI DELL'URETERORENOSCOPIA ?

1. Si
2. No



Post discussione

25) LA RM È UNA INDAGINE CHE PUÒ SOSTITUIRE LA TAC NELLO STUDIO DELLE ALTE VIE ESCRETORICHE ?

1. Si
2. No



Pre discussione

25*) LA RM È UNA INDAGINE CHE PUÒ SOSTITUIRE LA TAC NELLO STUDIO DELLE ALTE VIE ESCRETORICHE ?

1. Si
2. No



Post discussione

26)RITENI SUFFICIENTE L'IMAGING PER
PROPORRE UN INTERVENTO DEMOLITIVO
(NEFROURETERECTOMIA) ?.

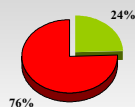
- 1. Si
- 2. No



Pre discussione

26*)RITENI SUFFICIENTE L'IMAGING PER
PROPORRE UN INTERVENTO DEMOLITIVO
(NEFROURETERECTOMIA) ?.

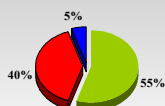
- 1. Si
- 2. No



Post discussione

27)E' CONSIGLIABILE LA LINFADENECTOMIA IN
CORSO DI NEFROURETERECTOMIA ?

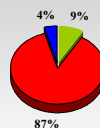
- 1. Si sempre
- 2. Si nei cN+ e/o cT3-4
- 3. No



Pre discussione

27*)E' CONSIGLIABILE LA LINFADENECTOMIA IN
CORSO DI NEFROURETERECTOMIA ?

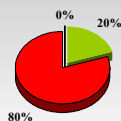
- 1. Si sempre
- 2. Si nei cN+ e/o cT3-4
- 3. No



Post discussione

28)ESISTE UN RUOLO DELLA URETERECTOMIA
DISTALE CON REIMPIANTO IN ELEZIONE?

- 1. Si sempre
- 2. Si nei casi <=cT2
- 3. No



Pre discussione non rivoltata

