





**AURO.it**

**Associazione Urologi Italiani**

# 5<sup>a</sup> AUROLINE

Linee guida per il  
**CARCINOMA  
VESCICALE:**

## 1. il tumore superficiale 2001

A cura di:

**Alberto Bossi** (Leuven)

**Alessandra Di Lallo** (Campobasso)

**Rodolfo Hurle** (Bergamo)

**Alberto Mandressi** (Busto Arsizio)

**Roberto Migliari** (Arezzo)

**Giovanni L. Pappagallo** (Noale)

**Massimo Perachino** (Casale Monferrato)

**Giovanni Raciti** (Catania)

**Vincenzo Serretta** (Palermo)

*Coordinamento a cura della Redazione*

Si ringrazia per la collaborazione:  
Adriana **Aroldi** ( Milano)

# PRESENTAZIONE

Carissimo collega e socio,

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

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

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

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

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

Come le altre , le Auroline V e VI saranno disponibili on line sul nostro sito [www.auro.it](http://www.auro.it), consultale ed inviaci i tuoi commenti.

Il Presidente  
Paolo Puppo



# INDICE

1. Introduzione	1
1.1. Premessa	3
1.2. Perché una linea guida	4
1.3. Metodologia	6
1.4. Guida al testo	8
2. Classificazione e Stadiazione	11
2.1. Classificazione anatomopatologica	13
3. Diagnosi	21
3.1. Esame fisico	23
3.2. Imaging	24
3.3. Diagnostica di laboratorio	30
3.4. Diagnosi strumentale	32
3.5. Screening	34
3.6. Fattori prognostici	37
4. Terapia	49
4.1. TUR	51
4.2. Principi e rationale della terapia endovesicale	52
4.3. Chemioterapia endovesicale	60
4.4. Immunoterapia endovesicale	67
4.5. Radioterapia	79
4.6. Chemioterapia sistemica	81
5. Follow up	87
5.1. Introduzione	89
5.2. Cistoscopia	90
5.3. Citologia urinaria	92
5.4. Urografia	94
5.5. Ecografia	95
5.6. Altri Markers	96
6. Raccomandazioni	99
7. Bibliografia	107
8. Appendici	137
8.1. Elenco questionari inviati e elenco invitati	
Consensus Conference	139



# 1. INTRODUZIONE



# 1. Premessa

La quinta Auroline, linee guida prodotte dall'Associazione Urologi Italiani, AURO.it, riguarda la "Diagnosi, Stadiazione e Terapia del Carcinoma vescicale superficiale", ed è la prima delle due riguardanti il Carcinoma vescicale. Seguirà infatti la sesta Auroline dal titolo "Diagnosi, stadiazione e trattamento del Carcinoma Vescicale localmente avanzato e metastatico".

L'argomento prettamente urologico del carcinoma vescicale, lungi dall'aver perso attualità, è andato negli ultimi anni ad assumere un ruolo sempre più centrale nella pratica clinica, sia per un aumento vuoi relativo che assoluto della presentazione della malattia, sia per la dovizia di innovazioni diagnostiche e terapeutiche proposte e spesso diffusamente applicate. Di fatto l'incidenza del carcinoma vescicale di tipo transizionale (TCC) nei paesi occidentali è andata progressivamente aumentando negli ultimi 20 anni. Nel 1996 è stata fatta diagnosi di TCC in circa 56.000 pazienti negli Stati Uniti [1], 9.000 in Francia [2], 2000 in Svezia [3], 8.000 in Spagna [4] e 1120 in Belgio.

Di tutti i pazienti, una percentuale oscillante fra il 75 e l'85 % presentava malattia superficiale, vale a dire confinata alla mucosa o alla sottomucosa .

Il restante 15-25 % dei pazienti presenta all'esordio una malattia muscolo invasiva o estesa al di fuori della vescica o ai linfonodi regionali [1]; di questi una piccola percentuale presenta metastasi a distanza al momento della diagnosi.

Di fronte a questi fatti diventa sempre più imperativo affrontare nel modo corretto il carcinoma superficiale, visto che una diagnostica incongrua cui segue una terapia inappropriata ed un follow up inadeguato possono portare alla progressione un tumore spesso ben controllabile localmente. D'altro canto è altrettanto opportuno evitare trattamenti inutili che ancorché pleonastici non sono scervi da effetti collaterali, così come è davvero imperativo essere aggressivi quando serve ma è deleterio esserlo quando non serve.

Diventa pertanto importante ed attuale affrontare in modo sistematico il problema diagnostico e terapeutico del carcinoma superficiale dato che in questi ultimi 20 anni si sono susseguiti una serie impressionante di studi da un lato volti a cercare la migliore combinazione terapeutica possibile per curare la malattia ed abbatterne la recidivanza, migliorando di conseguenza la qualità della vita, dall'altro volti a ricercare le caratteristiche prognostiche indispensabili ad un corretto approccio terapeutico.

Nonostante però l'avanzamento della scienza, cosa fare nel singolo paziente rimane sempre il punto cruciale da risolvere. Questa linea guida vuole essere un aiuto in questa direzione, ma non può essere il manuale di cosa fare caso per caso. La decisione resta sempre al clinico che, esperto, deve individuare nel singolo caso la migliore strategia clinica. Allora questa linea guida vuole essere davvero un aiuto perché l'urologo sia "esperto", abbia cioè i criteri di giudizio basati non solo sull'irrinunciabile esperienza, ma soprattutto sull'evidenza scientifica. Ed il lavoro di chi ha curato questa linea guida è stato tutto volto a rivisitare la letteratura in materia e cercare di evidenziare ciò che è certamente raccomandabile distinguendolo da ciò che è ancora discutibile.

## 1.2. Perché una linea guida

Vale la pena di ribadire quanto già dichiarato nell'introduzione delle precedenti Auroline. Sinteticamente, l'evoluzione delle conoscenze in campo medico, urologico nella fattispecie, è rapidamente continua. Sempre nuove esperienze vengono proposte, e si rimane spesso frastornati dalla massa di notizie pubblicate. D'altra parte al singolo operatore risulta talvolta difficile discernere le notizie importanti da quelle meno importanti, e ancor di più risulta difficile capire se ciò che viene proposto in letteratura è supportato da un'evidenza metodologica incontrovertibile. Il disporre quindi di una linea guida, in cui la letteratura sull'argomento è rivisitata da un gruppo di esperti della materia, che enuncia ciò che è lo stato dell'arte corrente su un determinato argomento, permette al clinico di basare le sue decisioni su solide evidenze. In altre parole, permette al clinico di avere informazioni sul razionale delle varie opzioni disponibili, così da poter decidere su solide basi logiche. E' pur sempre una decisione soggettiva, come dev'essere la decisione sul singolo paziente, ma è una decisione soggettiva confortata e supportata da fatti incontrovertibili. Di fatto la linea guida serve a fornire al clinico raccomandazioni di comportamento, come recita la definizione più accettata di linea guida: *le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere il medico ed il paziente nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche.*

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

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

guida nelle nostre aziende sanitarie a livello amministrativo.

Ma a questo proposito occorre essere particolarmente attenti a non equivocare il significato e quindi il metodo di costruzione delle linee guida. Cosa sia una linea guida l'abbiamo riferito sopra, e una linea guida deve essere prodotta attraverso un processo metodologico sistematico. Anche se viene chiamata linea guida, una serie di indicazioni prodotte in un ufficio da funzionari non è una linea guida. Il metodo di costruzione di una linea guida e le sue caratteristiche si devono basare su un processo metodologico che è ben codificato ed accettato dalla comunità scientifica. Le linee guida sono uno strumento di metodologia clinica e sul rigore metodologico fondano la loro affidabilità. Qualsiasi altro modo di produrre indicazioni o consigli non è una linea guida: a questo proposito conviene anche riferire che la linea guida è ben diversa, sia nella costruzione che nell'uso, da altri strumenti metodologici comunemente impiegati. È diversa dal protocollo - schema predefinito di comportamento diagnostico-terapeutico - che trova applicazione in ambiti peculiari e predefiniti, come ad esempio in un reparto o per uno studio clinico, ed è anche tutt'altra cosa rispetto ad uno standard: entità di riferimento dei livelli quantitativi di soglia minimi e massimi dell'assistenza sanitaria.

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

## 1.3. Metodologia

Richiamandoci a quanto affermato nella precedente linea guida, è doveroso sottolineare come esistano ormai da tempo in molte nazioni i documenti ufficiali finalizzati a fornire i criteri metodologici per l'elaborazione e la diffusione delle linee guida [5-11]. Ricordiamo altresì il documento prodotto dalla commissione FISM riguardante la metodologia raccomandata per produrre e diffondere le linee guida [12], che nel 1998 è stato pubblicato a puntate su AUROnews.

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

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

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

Le raccomandazioni esplicitate in una linea guida, risultato finale del processo metodologico

costruttivo della medesima, non hanno tutte lo stesso valore, bensì sono caratterizzate da gradi diversi di forza: la forza di una raccomandazione deriva direttamente dalla sua fondatezza, cioè dalla consistenza scientifica su cui essa si basa.

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

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

## 1.4. Guida al testo

Nel capitolo 2 (**Classificazione anatomopatologica**) viene esposta e discussa la classificazione anatomopatologica e la stadiazione dei tumori vescicali al fine da offrire gli elementi classificativi ed i criteri per la definizione di carcinoma vescicale superficiale.

Nel capitolo 3 (**Diagnosi**) vengono affrontate le problematiche riguardo alla diagnosi di carcinoma vescicale superficiale: non solo come farla nel modo più preciso e meno invasivo possibile, ma anche quando farla; in altre parole viene affrontato il problema dello screening con i suoi costi e benefici.

Nel capitolo 4 (**Terapia**) vengono raccolti i contributi riguardanti le diverse opzioni terapeutiche oggi disponibili e le loro possibili combinazioni. Al di là dell'asportazione del tumore, particolare attenzione viene posta nell'analizzare la dovizia di lavori sul trattamento endovesicale, materia tutt'altro che standardizzata.

Nel capitolo 5 (**Follow up**) viene esaminato come seguire il paziente con carcinoma vescicale superficiale trattato. Date le caratteristiche di questa patologia, il monitoraggio della malattia è un punto fondamentale della terapia nella prevenzione delle recidive e soprattutto nell'evitarne la progressione.

Nel capitolo 6 (**Raccomandazioni**) si è cercato di riassumere i principi ispiratori della scelte diagnostiche e terapeutiche ed i criteri sui quali queste devono fondarsi. Sono espresse delle raccomandazioni che sintetizzano il parere clinico-scientifico degli esperti; si armonizzano con i dati della Consensus Conference; rispecchiano quanto ricavato dalla meta analisi della Letteratura.

Nel capitolo 7 (**Bibliografia**) sono elencati i lavori citati nel testo ritenuti dalla Commissione più significativi. Sono elencati consecutivamente in ordine di citazione.

Nel capitolo 8 (**Appendici**) sono elencate le domande proposte e le risposte ottenute sia con il questionario postale che con il dibattito interattivo della Consensus Conference.

Occorre da ultimo sottolineare un punto importantissimo riguardante le raccomandazioni espresse in questa linea guida. Come sopra accennato le raccomandazioni hanno forza diversa a seconda dell'evidenza scientifica in primis e del consenso degli specialisti in secundis: pertanto nelle indicazioni si è cercato di esplicitare il più possibile la forza delle raccomandazioni. Nel testo sarà quindi cura del lettore evincere tale forza, che è deducibile appunto dal contesto descrittivo. Che cosa si deve fare distinguendolo da che cosa si può fare sarà quindi lasciato al clinico che nella valutazione del testo non ha un ruolo passivo di mera assunzione delle raccomandazioni (se così fosse si poteva riassumere tutto il lavoro della linea guida negli algoritmi) bensì di attiva responsabilità decisionale nell'applicare le raccomandazioni. La scelta di usare quando sarà possibile le raccomandazioni più forti, lasciando le raccomandazioni con meno forza a circostanze particolari, deve essere un processo critico basato sulla valutazione di tutte le evidenze all'uopo fornite con il testo. In ogni caso sarà compito del clinico assumersi la responsabilità di preferire raccomandazioni deboli quando raccomandazioni forti sono possibili.

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

## FORMATO DEI RICHIAMI NEL TESTO

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

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

Es: {*TABELLA 2.3.-2*}

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

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



## 2. CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE



## 2.1. Classificazione anatomopatologica

La mucosa vescicale è rivestita da un epitelio di tipo transizionale, costituito da cellule con polarità e stratificazione organizzata architettonicamente per fornire la migliore protezione ad un organo per sua natura elastico e necessariamente non permeabile dal suo contenuto.

E' opportuno ricordare che tale epitelio, chiamato per l'appunto urotelio, riveste tutta la via escretrice dalla pelvi all'uretra e che pertanto la patologia neoplastica che da essi si sviluppa ha una sostanziale uniformità e simili caratteri anatomico-clinici.

Architettonicamente si distinguono:

- A) Tumori papillari
- B) Tumori non papillari

I tumori papillari possono essere:

- 1) Endofitici (papilloma invertito)
- 2) Esofitici

I tumori non papillari sono costituiti da strutture solide che microscopicamente assumono aspetto rilevato a placca o forma erosiva e infiltrativa e sono da considerare comunque forme di alto grado.

Dei tumori a cellule di transizione solo il papilloma invertito può considerarsi sicuramente benigno. Alle forme papillari esofitiche e ancor più a quelle non papillari vanno, clinicamente,

**Tabella 2.-1.**

GRADO 1	Papille sottili, con assi connettivo-vascolari rivestiti da pochi strati (massimo 7) di cellule transizionali "tipiche".
GRADO 2a	Tumori sessili o pedunculati con aspetto più solido. La configurazione papillare è ben riconoscibile, ma i mantelli cellulari sono più spessi, con iniziale disordine architettonico, ipercromasia nucleare e qualche mitosi.
GRADO 2b	Aspetto sessile o/e a cavolfiore. Presenza di necrosi. La configurazione papillare è solo parzialmente presente. Incremento delle atipie citologiche e delle mitosi.
GRADO 3	Aspetto prevalentemente sessile, ulcerato, necrotico. La configurazione papillare è scarsamente riconoscibile, le atipie ed il polimorfismo cellulare sono così marcati da rendere difficile il riconoscimento della origine uroteliale.

attribuite comunque potenzialità di malignità esplicitate da protocolli di grading e staging codificati correntemente dall'OMS, che scaturiscono dalle caratteristiche citostrutturali e dai livelli di diffusione.

Il grading attualmente proposto distingue 3 livelli in base alla progressiva perdita di

**TABELLA 2.-2**  
**SISTEMI DI STADIAZIONE DEL CARCINOMA VESCICALE**

	TNM 1997 [13]	TNM1987 [14]	Jewett [15] Marshall[16]
- non tumore nel campione	T0	T0	0
<b>TUMORE SUPERFICIALE</b>			
- Carcinoma in situ	Tis	Tis	0
- Tumore papillare non invasivo	Ta	Ta	0
- Tumore che invade			
- il connettivo sottoepiteliale	T1	T1	A
- il muscolo metà interna	T2a	T2	B1
- il muscolo metà esterna	T2b	T3a	B2
- il tessuto perivescicale			
- microscopicamente	T3a	T3b	C
- macroscopicamente	T3b	T3b	C
- strutture pelviche			
- prostata, vagina, utero	T4a	T4a	D1
- parete addominale o pelvica	T4b	T4b	D1
- Metastasi a linfonodi regionali			
- in singolo linfonodo <2cm	N1	N1	D2
- in singolo linfonodo 2-5 cm	N2	N2	D2
- linfonodi > 5 cm	N3	N3	D2
- Metastasi a linfonodi iuxta regionali	M1	M1	D3
- Metastasi a distanza	M1	M1	D3

NB.

\* Le categorie pT (reperto patologico sul pezzo operatorio) corrispondono al T

\* Il pT *non può essere assegnato dopo TUR* in quanto non è a disposizione per l'analisi tutta la parete della vescica.

\* Pertanto la TUR è di fatto un mezzo di diagnosi clinica.

“differenziazione”, cioè di riconoscibilità della matrice istogenetica e di un incremento del disordine cito-architettonico e delle atipie. {*Tabella 2.-1*}, ritenendo, pertanto, valida la suddivisione in tre gradi espressa dalla WHO nel 1973 [17]. Per il vero, se i gradi 1 e 3 non offrono significative difficoltà interpretative, il grado 2 può mostrare a volte aspetti più vicini al grado inferiore e altre volte può essere più facilmente ricondotto al grado 3. Tantè che da molti viene distinto G2a e G2b. Il gruppo svedese, infatti, preferisce una suddivisione in neoplasie uroteliali a “basso grado” e “alto grado”, inserendo nelle prime i G1 e G2a e nelle seconde i G2a e i G3.

La distinzione, tuttavia, di maggiore rilievo anatomo-clinico è peraltro quella tra forme non infiltranti (o superficiali) e forme infiltranti. Da questo parametro nasce il sistema di stadiazione {*Tabella 2.-2*} che unitamente al grading definisce correttamente la neoplasia e ne condiziona le valutazioni cliniche, terapeutiche e prognostiche. L'entità dell'invasione va precisata seguendo una scansione strutturale della vescica, delle linfoghiandole di pertinenza, cioè regionali, e delle eventuali sedi di metastasi sia linfonodali che sistemiche.

I sistemi di stadiazione proposti sono frutto di rilievi patologici su cistectomie rivisitati alla luce dei risultati clinico-terapeutici. L'evoluzione nel tempo dei sistemi di stadiazione è dovuta alle diverse necessità di riclassificazione sulla base del comportamento delle neoplasie trattate e non, a seconda delle loro caratteristiche morfologiche. Delle varie classificazioni proposte oggi il TNM è ormai entrato nella pratica clinica comune per la sua capacità di individuare le caratteristiche essenziali di un dato tumore. Di fatto la prima importante differenziazione a livello vescicale si basa sul distinguere i tumori superficiali (Ta, T1 e Tis) da quelli infiltranti la parete vescicale (T2). Successivamente la distinzione va fatta tra tumori organo confinati da quelli localmente sconfinanti dall'organo (T3 e T4) e da ultimo quelli metastatici (N1-3 e M1). La diagnostica (*VEDI 3.*) deve essere volta a classificare il più accuratamente possibile la forma tumorale nelle categorie di stadiazione al fine di proporre la terapia più congrua.

Sulla guida dei rilievi tassonomici esposti esamineremo adesso le caratteristiche dei vari sottotipi delle neoplasie a cellule transizionali

## Papilloma invertito

Si tratta di un tumore da considerare benigno che si presenta in meno del 1 % dei TCC [18]. Endoscopicamente si presenta per lo più unico, a superficie liscia, pedunculato, per lo più sotto i 3 cm. di diametro, anche se si sono osservate lesioni più grandi. Da un punto di vista istologico si osservano cordoni di cellule transizionali con aspetti papillari che si invaginano dentro la lamina propria. La porzione centrale del cordone contiene cellule transizionali mature con attorno tessuto stromale, esattamente al contrario di quanto avviene nelle lesioni esofitiche.

Nel papilloma invertito le atipie cellulari sono comuni, ma la vera anaplasia è rara. Verosimilmente gli aspetti atipici dei nuclei sono determinati dalla compressione delle trabecole cellulari. Ciò è supportato da studi citologici che hanno esaminato cellule disaggregate in soggetti con papilloma invertito.

Con gli aspetti sopra descritti tale lesione va considerata benigna. Lesioni recidive sono state osservate in meno del 5% dei casi, mentre non sono documentate progressioni verso il carcinoma a partire da papillomi invertiti puri [19].

## Papilloma esofitico – Carcinoma grado 1

Si tratta di una neoplasia costituita da cellule transizionali poste attorno ad un delicato asse connettivo-vascolare. Sebbene ben differenziate, le cellule di queste neoplasie sono raramente del tutto normali per quanto riguarda il loro aspetto morfologico e la loro architettura. Questa forma istologica comprende circa il 25% dei TCC [20]. Secondo la classificazione della OMS molte di tali forme vanno considerate carcinomi di grado 1.

Le cellule di questo tipo di lesione non hanno un grado significativo di anaplasia ed, infatti, è difficile riconoscerle in un campione di urine. Non mostrano mai invasione del detrusore, né metastasi. Tali forme vanno considerate neoplastiche per la loro tendenza alla recidiva e per la somiglianza che hanno con alcuni aspetti cellulari di cui i più severi si incontrano nei carcinomi aggressivi.

Nei preparati istologici il TCC grado 1 è composto da diversi strati cellulari che mantengono lo strato superficiale e coprono un sottile asse connettivo-vascolare. Il numero degli strati cellulare non è importante dal punto di vista diagnostico [21] e, visto che le cellule sono prive di significativi aspetti di anaplasia, sono essenziali per la diagnosi le caratteristiche dell'asse vascolare. Vi possono essere vasi sanguigni dilatati, edema o la presenza di macrofagi, anche se tutti questi non sono aspetti caratteristici. Le cellule tendono ad essere uniformemente distribuite sull'asse, i nuclei sono rotondeggianti o allungati, irregolarità nei contorni nucleari sono comuni, con cromatina finemente dispersa o granulare. I nucleoli sono piccoli o assenti. Possono esserci mitosi, ma non abbonanti. Le cellule della neoplasia, quando sono isolate nei campioni di urine, non si distinguono dalle normali. Spesso è solo la abbondanza della cellularità a far porre il sospetto [22]. Le cellule riconoscibili come neoplastiche sono più larghe di quelle basali ed intermedie dello stesso soggetto. Il rapporto nucleo-citoplasma è maggiore di 1 a 2 ed il nucleo occupa spesso una posizione eccentrica nella cellula.

### TCC di basso grado

Si tratta di una neoplasia maligna ben differenziata, composta da un numero relativamente scarso di cellule, uniformemente disposte attorno ad un delicato asse connettivo-vascolare. Comprende dal 13 al 30 % dei carcinomi transizionali, a seconda delle varie classificazioni. Infatti, queste forme sono da alcuni ascritte al grado 1 e da altri al grado 2. E' una neoplasia che possiede la capacità di invasione profonda. Il 20 % di queste forme possiede aneuploidia cellulare. Le sue cellule sono facilmente individuabili all'esame citologico da un esaminatore esperto.

Istologicamente tutti i TCC di basso grado sono prevalentemente papillari, ma possono esistere aspetti invasivi. Spesso le cellule superficiali sono in parte conservate. A volte possono coesistere piccoli foci a differenziazione ghiandolare e squamosa, anche se ciò è più comune nelle forme ad alto grado. Il TCC a basso grado ha un aspetto caratteristico al microscopio ottico a piccolo ingrandimento. Le cellule hanno dimensioni uguali e sono uniformemente e densamente distribuite. Hanno bordi indistinti e scarso citoplasma chiaro. I nuclei hanno una sembianza di normale orientamento, ma sono arrotondati e pleiomorfi. La cromatina è finemente dispersa e granulare. Le mitosi possono essere numerose.

### TCC di alto grado

Ci troviamo adesso di fronte ad una neoplasia maligna moderatamente o poco differenziata, composta da cellule pleiomorfe, spesso disposte con architettura nodulare. A differenza delle forme precedenti, questo tipo di neoplasia è spesso multifocale e associata al carcinoma

in situ.

Il carcinoma transizionale di alto grado rappresenta circa il 50–60 % di tutte le neoplasie transizionali [18].

Secondo la classificazione dell'WHO questa forma istologica comprende tutti i carcinomi transizionali di grado 3 e la maggior parte di quelli di grado 2 aneuploidi.

Si distingue principalmente per l'anaplasia citologica [18]. Nei preparati istologici il TCC di alto grado ha di solito un aspetto infiltrante, le cellule mostrano una architettura a lamine, nidi e ampi cordoni. Possono coesistere zone di carcinoma papillare di basso grado nel contesto di una forma di alto grado; tanto che a piccolo ingrandimento la lesione può essere scambiata per una forma a basso grado. Vi si trovano aspetti papillari e piatti, ma non sono predominanti. Passando, però, ad un ingrandimento maggiore, l'anaplasia nucleare rende ragione della giusta diagnosi.

Le cellule tendono a conformarsi a grappolo, il loro citoplasma è di solito omogeneo, anche se è comune la vacuolizzazione. I nuclei sono marcatamente pleiomorfi, la cromatina è dispersa in maniera irregolare. Questo tipo di neoplasia può presentare elementi cellulari eterologhi di origine sia epiteliale che stromale [23-24]. Si possono osservare, specialmente in tumori grandi, piccoli focolai ghiandolari o squamosi. Si riscontrano a volte calcificazioni e sono state descritte aree istologicamente riconducibili a tessuto osseo o cartilagineo. In molti nuclei si evidenziano ampi nucleoli, e le mitosi sono frequenti e spesso anormali. In alcuni casi possono riscontrarsi cellule giganti [25], e alcune di queste possono contenere gonadotropina corionica umana (HCG). Nel siero del 10-30 % dei pazienti affetti da questo carcinoma vescicale è stata rilevata HCG, e la frequenza sale nei pazienti con malattia disseminata [26]. La localizzazione tissutale è molto meno frequente, probabilmente perché l'ormone non è accumulato in granuli di secrezione. Inoltre, dal momento che la sub-unità beta non ha funzione endocrina, sono rarissimi i casi di sintomi legati ad alterazioni ormonali.

Distinguere una forma istologica associata a livelli serici alterati di HCG è praticamente impossibile, anche se si è discusso dell'importanza di identificare l'HCG per connotare un gruppo di pazienti affetti da TCC di alto grado con livelli ormonali elevati, che pare più facilmente sia affetto da malattia avanzata [26].

## Carcinoma in situ

Si tratta di un tumore composto da cellule uroteliali piatte, ad alto grado di anaplasia citologica, senza caratteri di invasività. Le cellule anaplastiche sono presenti in tutti gli strati dell'urotelio.

Gli aspetti clinici del carcinoma in situ (CIS) differiscono da quelli degli altri tumori uroteliali. Foci di CIS si riscontrano in quasi tutte le vesciche rimosse per carcinomi invasivi. Spesso i pazienti presentano per anni sintomi urinari, prima che venga posta la diagnosi giusta. Inoltre è frequente che la malattia rimanga non invasiva per anni dopo la diagnosi.

Il CIS è di solito multifocale, spesso interessa zone vescicali diverse dalla base. I sintomi del CIS sono più caratteristici per una infezione, che per un tumore; la loro intensità va di pari passo con la severità della lesione. Comune è l'ematuria, ma i pazienti spesso presentano anche disuria, pollachiuria, dolore sovrapubico. Endoscopicamente la mucosa vescicale di un CIS può presentarsi semplicemente arrossata o anche normale.

Per quanto concerne il quadro patologico, è frequente che il CIS sia riscontrato in associazione con un carcinoma uroteliale di alto grado, mentre raramente coesiste con forme di grado

basso. A dispetto del loro aspetto anaplastico di alto grado, le cellule che lo compongono preferiscono uno sviluppo intraepiteliale.

Il comportamento biologico del CIS dipende dalle condizioni in cui si presenta. Quando si presenta come malattia uroteliale iniziale, ha una bassa frequenza di invasività ed è infausto in una bassa percentuale di casi [27]. Invece, il comportamento è più aggressivo quando il CIS è associato a carcinoma uroteliale [28]. Questi dati suggeriscono che molti CIS diagnosticati e trattati non evolverebbero verso forme invasive, pur avendo in sé le potenzialità per diventare aggressivi. Istologicamente possono aversi diversi aspetti. Per lo più in un tratto di urotelio normale si riscontrano cellule ad alto rapporto nucleo-citoplasma, con bordi indistinti e disposte irregolarmente. E' spiccato il pleiomorfismo nucleare; la cromatina è irregolarmente dispersa in granuli. Le mitosi sono presenti in quantità variabile, spesso anormali. Esiste la variante a "piccole cellule", che consiste in una ricca aggregazione di cellule piccole e uguali assemblate molto vicine le une alle altre; e la variante "pagetoide", costituita da una forma a cellule ampie con basso rapporto nucleo-citoplasmatico.

L'esame citologico di un CIS non trattato presenta numerose cellule neoplastiche. Esse hanno nella maggior parte dei casi l'aspetto delle neoplasie vescicali di alto grado. E' per lo più impossibile distinguere all'esame citologico un CIS da un carcinoma di alto grado.

## Displasia o iperplasia atipica

Con questi termini viene indicato un gruppo di lesioni dell'urotelio oggetto di controversia. Vari termini sono stati usati per definire lesioni simili: displasia, CIS di 1° grado, iperplasia atipica, atipica, neoplasia intraepiteliale. Per displasia uroteliale si intende una serie di alterazioni istologiche superficiali e non infiltranti dell'urotelio. Tali alterazioni possono essere determinate da una varietà di stimoli neoplastici o no, ma che morfologicamente non si distinguono dalle forme reattive.

Gli aspetti clinici associati alle anomalie displastiche sono poco caratteristici. Quasi tutti i casi sono visti in vesciche che in precedenza hanno sviluppato un carcinoma. L'incidenza dei lesioni displastiche nella popolazione generale è sconosciuta; nei pazienti affetti da carcinoma vescicale l'incidenza di lesioni displastiche varia dal 20 al 86 %. Tali alterazioni sono più facilmente riscontrate e probabilmente più comuni in associazione a malattie avanzate. Ancora, si rileva che la presenza di displasia uroteliale in pazienti con storia di carcinoma uroteliale peggiora la prognosi [29,30]. Le anomalie dell'urotelio descritte come displasia costituiscono un fattore di rischio dal punto di vista prognostico, soprattutto per pazienti con pregresso carcinoma vescicale o con malattia in atto.

Le lesioni displastiche si possono riconoscere nei preparati istologici dall'atteggiamento affollato e disorientato dei nuclei. Viste in un preparato istologico a confronto con cellule normali, quelle displastiche hanno un citoplasma più omogeneo e nuclei più grandi. La cromatina è finemente granulare. I nucleoli sono assenti o piccoli. Le mitosi, infine, sono rare.

Cellule displastiche possono essere evidenziate anche in preparati citologici e non sorprende che esse abbiano alterazioni molto simili alle forme neoplastiche a basso grado. E' comunque molto difficile identificarle e si richiede molta esperienza.





## 3. DIAGNOSI



## 3.1. Esame fisico

Il sintomo iniziale più frequente con cui si presenta un tumore vescicale superficiale è l'ematuria monosintomatica, cioè non accompagnata a dolore o bruciore minzionale. Non è infrequente comunque che la scoperta di una neoplasia vescicale superficiale avvenga in occasione di un esame ecografico eseguito per altre motivazioni e non preceduto da sintomi urinari.

Nella diagnosi e valutazione di una neoplasia vescicale le informazioni maggiori sono date dall'imaging, mentre l'esame obiettivo inteso come esame fisico esterno, ispettivo e palpatorio, del paziente non fornisce in linea di massima alcuna informazione.

Una piccola nota si potrebbe fare a proposito della "palpazione bimanuale" eseguita in anestesia (sia generale che spinale) in occasione della Resezione endoscopica. E' sufficientemente ovvio che di fronte ad una neoplasia vescicale superficiale la palpazione bimanuale sarà ovviamente negativa.

## 3.2. Imaging

L'anamnesi, l'esame obiettivo e gli accertamenti di laboratorio rappresentano i passi iniziali dell'iter diagnostico del carcinoma vescicale.

Non raramente il paziente con ematuria viene sottoposto d'embleà all'uretrocistoscopia e la diagnosi di carcinoma vescicale viene posta senza il ricorso ad alcun accertamento per immagine. In passato, questo atteggiamento è stato più frequentemente adottato nei pazienti di sesso femminile per la maggiore tollerabilità dell'esame cistoscopico. La ridotta invasività dell'endoscopio flessibile ha fatto sì che un simile approccio diagnostico sia spesso adottato nella pratica clinica anche nel sesso maschile [31,32].

Pertanto, per quanto riguarda la diagnosi, tutte le tecniche diagnostiche per immagini possono essere considerate accessorie e svolgono un ruolo preminente non tanto nella diagnosi quanto nella stadiazione della malattia neoplastica.

Sino a quando il cistoscopio flessibile non è stato disponibile, si è ritenuto preferibile far precedere gli accertamenti per immagini alla cistoscopia da rinviare, ove possibile, al momento immediatamente precedente l'intervento endoscopico in anestesia, biottico o terapeutico.

Qui di seguito analizzeremo gli accertamenti per immagini utili nella diagnosi e stadiazione del carcinoma vescicale, con particolare riferimento alla stadiazione loco-regionale. Nei pazienti con tumore infiltrante la stadiazione va completata con la radiografia del torace e la scintigrafia ossea. Quest'ultima, secondo molti Autori, rimane un esame opzionale, da eseguire solo in presenza di sintomatologia clinica o elevazione della fosfatasi alcalina.

### 3.2.1. Ecografia

Non raramente, il paziente giunge alla osservazione dell'urologo con un esame ecografico dell'apparato urinario indicato dal medico curante per l'ematuria. E' possibile quindi che la diagnosi di neoplasia vescicale sia già stata posta e che sia stato eseguito uno studio ecografico delle alte vie urinarie. Grino e coll [33] riportano che oltre l'87% delle diagnosi incidentali di carcinoma vescicale vengono poste in corso di esame ecografico.

**L'ecografia addominale** svolge molteplici ruoli nella diagnosi e nella stadiazione della malattia neoplastica vescicale:

1. Consente spesso la visualizzazione del tumore vescicale, fornisce utili indicazioni sulla sede ed il numero delle lesioni e permette il rinvio della cistoscopia al momento dell'intervento.
2. Fornisce una valutazione della via escretrice superiore segnalando l'eventuale idronefrosi mono- o bilaterale.
3. Permette di valutare la presenza di eventuali localizzazioni secondarie addominali. L'ecografia è particolarmente affidabile per l'identificazione di metastasi epatiche.

**L'ecografia vescicale sovrapubica**, pur fornendo importanti informazioni in termini di numero e dimensioni delle neoplasie vescicali, anche se effettuata in condizioni adeguate e da personale esperto, non può ad oggi sostituire l'esame endoscopico nell'iter diagnostico del paziente con sospetto clinico di tumore vescicale. Anche la sua associazione con la citologia urinaria nel follow-up di pazienti con neoplasia vescicale non consente di evitare la cistoscopia, ma al più solo di posticiparla in relazione ai fattori di rischio propri del paziente.

Allo stesso modo, nella stadiazione della malattia neoplastica vescicale, pur potendo fornire utili indicazioni sulla estensione locale del tumore, l'ecografia sovrapubica non è esame dotato di adeguata sensibilità e specificità.

In conclusioni, l'ecografia vescicale sovrapubica non deve essere considerata tra gli esami necessari per la diagnosi, la stadiazione e il follow-up del tumore vescicale.

**L'ecografia vescicale transuretrale** è un accertamento dotato di elevata sensibilità e specificità nella valutazione della estensione parietale delle neoplasie vescicali. Le sonde ecografiche transuretrali hanno però un calibro rilevante, tale da richiedere l'anestesia nella maggioranza dei casi per la scarsa tollerabilità. I tumori di maggiori dimensioni hanno un elevato assorbimento di ultrasuoni e rendono più difficile la determinazione del grado di infiltrazione parietale, per altro ostacolata dalla presenza di aree di elevato contenuto calcico. Malgrado l'ecografia transuretrale possa distinguere con grande accuratezza, riferita superiore al 90%, tra forme superficiali (Ta-T1) e forme infiltranti (categorie T2 e superiori) la sua affidabilità è notevolmente limitata per lesioni superiori ai 2 cm. Inoltre, l'ecografia transuretrale non può distinguere nell'ambito dei tumori superficiali tra le categorie Ta e T1 e tra tumori infiltranti le categorie T2a e T2b dal momento che lo spessore dello strato muscolare non viene identificato con sufficiente definizione [34,35]. Quanto detto, unitamente al costo elevato, ha fatto sì che l'ecografia transuretrale sia scarsamente adottata nella pratica clinica. Essa, per altro, poco aggiunge per la stadiazione a quanto può essere ottenuto dalla TUR e da altri esami per immagini (TAC pelvica e RMN). Del tutto preliminare è l'uso di sonde ecografiche transuretrali di piccolo calibro (8 Fr) che possono essere introdotte nel canale operativo di un cistoscopia 22 Fr consentendo l'esame ecografico di ciascuna lesione vescicale sotto diretto controllo endoscopico. L'affidabilità clinica di queste sonde miniaturizzate è però, ad oggi, limitata dalla scarsa capacità di penetrazione degli ultrasuoni prodotti, rendendo l'esame poco utile nelle lesioni più voluminose [36].

L'ecografia transrettale, malgrado non sia un esame indicato nell'iter diagnostico e nella stadiazione della malattia neoplastica vescicale, può talora essere utile, unitamente alla TAC, nel definire il grado di invasione della prostata e delle vescichette seminali.

### 3.2.2. Urografia

L'urografia fornisce informazioni utili sul tumore vescicale, evidenziandolo come difetto di riempimento, la cui sede e dimensione sono importanti per la preparazione preoperatoria del paziente; in genere, l'immagine post-minzionale fornisce maggiori dettagli. In tali casi la cistoscopia, se non già effettuata, può essere rinviata al momento dell'intervento endoscopico in anestesia. Corrigan e coll [37] in un recente survey su 2625 pazienti, di cui 1202 con anamnesi positiva per ematuria, hanno segnalato come il 26% dei tumori vescicali siano stati in effetti diagnosticati alla urografia e non al successivo esame cistoscopico. Per altro, gli stessi Autori riferiscono come nessuna diagnosi incidentale di tumore vescicale sia stata posta in 1423 pazienti nei quali l'urografia è stata eseguita con una indicazione diversa dall'ematuria.

L'urografia permette comunque, al momento della prima diagnosi di un tumore vescicale, lo studio dettagliato dell'anatomia del tratto urinario superiore. La presenza di ureteroidronefrosi, come già detto per l'ecografia, è segno di verosimile infiltrazione del tessuto muscolare e si associa ad una prognosi sfavorevole. L'esame consente inoltre di accertare l'eventuale coesistenza di tumori dell'alta via escretrice. In un recente studio, il 12% di 1930 pazienti con ematuria, di cui 982 con microematuria, presentava un tumore vescicale. Nello stesso studio, un tumore del rene e delle vie urinarie superiori è stato evidenziato dall'urografia solo nello 0,7% dei pazienti [38].

Ad oggi, l'urografia è da molti considerata una indagine indispensabile nell'iter di prima diagnosi del tumore vescicale e non sostituibile da un esame ecografico anche se è vero che un tumore dell'alta via escretrice si manifesta in meno dell'1% dei pazienti con tumore vescicale. In uno studio condotto su 69 pazienti con tumore dell'alta via escretrice, senza pregressa o contemporanea presenza di neoplasie vescicali, il 32% di essi ha mostrato recidiva neoplastica vescicale ad un follow-up medio di 5 anni. Lo stadio patologico del tumore primitivo e l'eventuale multifocalità sono risultati all'analisi statistica multivariata gli unici fattori predittivi nei confronti della recidiva vescicale [39].

Da quanto riportato appare evidente come ancora oggi la urografia non possa essere evitata al momento della prima diagnosi di un tumore vescicale, ma appare anche evidente che il ricorso ad essa nel follow-up di un paziente che ha già eseguito un esame urografico dipende da fattori di rischio ancora oggi non ben definiti. La molteplicità e la recidività del tumore vescicale sono da considerarsi sicuramente fattori di rischio per una più elevata incidenza di tumore dell'alta via escretrice. E' però ancora oggetto di discussione quale sia l'intervallo di tempo da adottare per ripetere l'esame e se questo vada ripetuto ogni qualvolta che il tumore vescicale recidiva. La presenza di reflusso vescico-ureterale, possibile esito di una resezione endoscopica in prossimità del meato uretrale, aumenta il rischio di urotelioma dell'alta via escretrice e impone una maggiore frequenza di esami urografici o, in alternativa ed in presenza di un reflusso costante, l'esecuzione di una **cistografia per reflusso**, esame più invasivo ma che

comporta una minor esposizione a radiazioni ed evita l'infusione endovena di mezzo di contrasto (1). Non esistono ad oggi studi sufficientemente ampi che riportino risultati conclusivi sulla utilità e sull'intervallo di tempo più opportuno da adottare per gli esami contrastografici nei pazienti con carcinoma vescicale.

### 3.2.3. TC

La Tomografia Computerizzata è un esame utile nella stadiazione del tumore vescicale. E', infatti, l'unico esame che consente la stadiazione linfonodale della malattia (categoria N del TNM), ove si eccettui la RMN (*Vedi 3.2.4.*). Minor valore riveste invece la TAC nella valutazione della infiltrazione parietale (categoria T), ove il ruolo preminente è svolto dalla TUR stadiante. Nei casi in cui risulta una infiltrazione dello strato muscolare, la TAC può confermare uno spessore parietale aumentato o mostrare un'incremento di densità del grasso perivescicale che pone il sospetto di estensione al di fuori della parete vescicale (T3a). L'invasione macroscopica del grasso perivescicale (T3b) è, in genere, dimostrata dall'esame con buona accuratezza diagnostica. Di per sé la TAC non può però discriminare con sufficiente affidabilità il grado di infiltrazione muscolare, ovvero distinguere tra le categorie T2a e T2b. In letteratura è riportata una accuratezza diagnostica della TAC compresa tra il 40% ed il 92% [40-42]. L'ampiezza di questo intervallo è spiegabile con i diversi criteri adottati per valutare l'affidabilità dell'esame. Occorre per altro considerare che spesso la TAC viene eseguita dopo la resezione endoscopica e che l'ispessimento parietale o l'alterazione del grasso perivescicale possono essere artefatti causati dall'intervento endoscopico. Qualora sussista il sospetto clinico di una lesione vescicale infiltrante già al momento della diagnosi è consigliabile eseguire l'esame TAC prima della resezione endoscopica.

La TAC, consente di visualizzare i linfonodi di volume aumentato (superiori a 15 mm), eventuali metastasi scheletriche o ai tessuti molli della pelvi nonché, quando estesa all'addome, localizzazioni secondarie addominali. Inoltre fornisce una esaustiva visualizzazione del rene e delle vie escrettrici superiori.

E' la TAC un esame capace di influenzare in maniera determinante il successivo trattamento di un paziente con un tumore vescicale infiltrante ritenuto candidato alla cistectomia? Questo è senza dubbio uno dei quesiti clinici più importanti. In poche parole ci si chiede se un paziente con conferma biotipica di infiltrazione parietale e senza evidenza clinica di metastasi debba completare la stadiazione clinica con la TAC o se quest'ultima poco aggiunge alla stadiazione patologica che verrà ottenuta dalla cistectomia. Paik e coll [43] su 82 pazienti candidati alla cistectomia hanno evidenziato una accuratezza complessiva della TAC addomino-pelvica pari al 55% con una sottostadiazione nel 39% dei casi ed una sovrastadiazione del 6%. Solo in un paziente (1,2%) la TAC ha consentito di identificare correttamente l'esatto grado di infiltrazione della parete vescicale e solo nel 5% e nel 2.5% dei casi ha permesso rispettivamente l'identificazione di metastasi linfonodali o a distanza. Il trattamento chirurgico pianificato è stato cambiato in conseguenza dell'esito della TAC solo nel 3.7% dei pazienti e solo in uno (1,2%) è stato possibile evitare la cistectomia.

## 3.2.4. RMN

Il vantaggio principale della Risonanza Magnetica Nucleare rispetto alla TC nella stadiazione locale della neoplasia vescicale è la possibilità di selezionare un piano di scansione perpendicolare alla base del tumore per visualizzare in maniera ottimale la profondità di infiltrazione della parete vescicale.

È perciò possibile, anche se non definitivamente dimostrato, che la profondità di invasione muscolare e l'estensione perivescicale possano essere studiate con maggiore accuratezza con la RMN piuttosto che con la TAC [40]. Nelle sequenze pesate in T2 il tumore vescicale appare facilmente distinguibile in quanto relativamente iperintenso rispetto alla parete vescicale che apparirà scura. Il contrasto con gadolinio può incrementare l'accuratezza diagnostica dell'esame, soprattutto rendendo più agevole la distinzione tra le categorie T1 e T2a-T2b [41,42].

Nei confronti della stadiazione patologica della neoplasia la RMN ha una concordanza dell'84% con la TUR e del 76% nei confronti della stadiazione patologica post-cistectomia. La maggiore discordanza secondo alcuni Autori si manifesta nei tumori di categoria T3, con una accuratezza diagnostica del 66% e nei tumori siti alla base della vescica, con un errore diagnostico del 22% [44].

L'infiltrazione della prostata, delle vescichette seminali e del retto o della parete pelvica viene visualizzata in maniera molto efficace dalla RMN. L'infiltrazione della prostata, in particolare, si visualizza bene adottando un piano sagittale. Ciò a causa delle notevoli differenze di intensità di segnale tra il tumore, il grasso circostante e i muscoli della parete pelvica. È probabile però che i vantaggi in termini di contrasto e disposizione spaziale non siano sufficienti a far sì che la RMN possa distinguere con sufficiente accuratezza clinica i diversi strati della parete vescicale. Anche l'accuratezza diagnostica della RMN è riportata in letteratura con un range molto ampio, compreso tra il 50 ed il 96% [41]

La RMN rispetto alla TAC secondo alcuni Autori [45] potrebbe offrire maggiore affidabilità diagnostica nei pazienti con carcinoma vescicale avanzato sottoposti a radioterapia per distinguere la fibrosi e l'edema dal tumore residuo. Questo possibile vantaggio non trova però concordi tutti gli Autori [40]. Le due metodiche sarebbero invece sovrapponibili nella valutazione della risposta del tumore infiltrante alla chemioterapia sistemica.

A quanto dimostrato ad oggi non sembra che la RMN offra particolari vantaggi nei confronti della TAC per la stadiazione linfonodale [44].

## 3.2.5. Conclusioni

Non esistono studi controllati che confrontino le diverse metodiche per immagini nella diagnosi e stadiazione del tumore vescicale in termini di impatto sul successivo trattamento e sulla sopravvivenza del paziente. Quanto segue è perciò un insieme di deduzioni basate su risultati di studi clinici che ancora oggi aspettano una più ampia conferma:

- a. La diagnostica per immagini svolge solo un ruolo marginale nella diagnosi del tumore vescicale. La diagnosi incidentale di carcinoma vescicale è posta nella maggioranza dei casi in corso di ecografia addominale. Il cistoscopio flessibile sostituisce o precede spesso l'imaging nell'iter diagnostico dei pazienti con ematuria.
- b. L'urografia rimane un esame insostituibile per uno studio appropriato delle vie urinarie superiori nel paziente con tumore vescicale primario. Rimane ancora dubbio l'intervallo di tempo da adottare per ripetere l'esame nei pazienti considerati a maggior rischio di recidiva dell'alto apparato urinario. I relativi fattori di rischio necessitano, per altro, di ulteriore definizione.
- c. La stadiazione del carcinoma vescicale viene abitualmente completata dalla TAC addominale e pelvica nei casi in cui l'esame istologico dimostri l'infiltrazione parietale. Sembra ragionevole limitare la TAC alla pelvi se è stata eseguita una ecografia addominale. La TAC però poco aggiunge alla stadiazione in termini di grado di infiltrazione parietale e modifica l'indicazione alla cistectomia solo in meno del 5% dei pazienti. E' indicata laddove si intende perseguire un trattamento conservativo in un paziente con tumore ad alto rischio di progressione.
- d. Non esistono ad oggi studi controllati che confermino la maggiore accuratezza della RMN e della ecografia transuretrale nella stadiazione del tumore vescicale. RMN e ecografia transuretrale sono pertanto da considerarsi esami accessori e non applicabili nella pratica clinica routinaria.
- e. E' abituale completare la stadiazione del tumore vescicale infiltrante con una radiografia del torace. La scintigrafia ossea deve essere considerata un esame opzionale.

## 3.3. Diagnostica di Laboratorio

La diagnostica di laboratorio si basa principalmente sulla citologia urinaria e sui nuovi e più recenti markers.

### 3.3.1. Citologia urinaria

L'esame microscopico del sedimento urinario su urine spontaneamente emesse o dopo lavaggio è particolarmente utile in presenza di neoplasia di alto grado o di Cis [46].

Il reperto di citologia urinaria positiva indica una generica provenienza di queste da tutto l'apparato urinario, dai calici, agli ureteri, alla vescica e all'uretra. Tuttavia, una negatività dell'esame citologico non esclude necessariamente la presenza di una neoplasia, anche in caso di contemporanea negatività della diagnostica per immagini, ma può invece coesistere con una neoplasia di basso grado e/o di piccole dimensioni [47].

Inoltre, l'interpretazione della citologia può essere assai impegnativa per il patologo: cause di difficile interpretazione possono essere dovute ad una scarsa cellularità del campione, alla presenza di atipie non specifiche, alterazioni degenerative e alterazioni dovute alla chemioprolifassi delle recidive [48].

Questi sono i motivi per cui la ricerca si è focalizzata su altri test o marcatori ritenuti maggiormente affidabili nella diagnosi di neoplasia uroteliale.

### 3.3.2. Nuovi marcatori

Il marcatore maggiormente studiato è il Bladder Tumor Antigen test (BTA test) [49,50]. Ciononostante, il suo ruolo nella diagnosi e nel follow up delle neoplasie uroteliali non è ancora chiaro: alcuni autori hanno riscontrato una chiara superiorità del BTA rispetto alla citologia tradizionale nella diagnosi delle recidive di neoplasia vescicale superficiale [49].

Al contrario, altri sperimentatori non hanno rilevato differenze di sensibilità e specificità rispetto alla semplice citologia [50].

La citometria a flusso non sembra presentare significativi vantaggi rispetto alla citologia tradizionale [46].

E' stata investigata anche la kariometria: in confronto con la cistoscopia, Witjes e coll. hanno riscontrato un valore predittivo positivo del 50% ed uno negativo del 82.6% [51]:

questa metodica di indagine è pertanto poco diffusa.

L'NMP22 è stato testato da alcuni investigatori [51,52]: l'affidabilità della metodica sembra buona, in quanto la sua sensibilità è circa doppia rispetto alla citologia; inoltre, il test è relativamente poco costoso e non operatore-dipendente [52]. Witjes e coll., al contrario, pur avendo riscontrato un buon valore diagnostico, ne consigliano l'uso come test precistoscopia e non come alternativa a quest'ultima [51].

Il reale valore di questi test è quindi ancora da stabilire. Possono costituire un utile ausilio nella diagnosi o nel follow up ma non si possono sostituire alle metodiche di indagine tradizionali.

La diagnosi definitiva di neoplasia vescicale si basa sulla sua visualizzazione endoscopica e sulla valutazione anatomopatologica della lesione attraverso l'istologia dei frammenti di resezione.

Nel sospetto di neoplasia vescicale, l'esame endoscopico (rigido o flessibile) rappresenta la prima scelta; la scelta tra cistoscopia rigida e flessibile è basata essenzialmente sull'esperienza dell'operatore.

In letteratura esistono alcuni studi comparativi che non dimostrano differenze nella sensibilità di una metodica rispetto all'altra: ad esempio, Walker et al [53] hanno dimostrato in uno studio prospettico randomizzato su 53 pazienti consecutivi, che non erano stati diagnosticati 3 casi di neoplasia vescicale per ciascun braccio; gli autori sostenevano inoltre che questa percentuale di errore diagnostico potrebbe ulteriormente diminuire con l'aumentare dell'esperienza con l'endoscopia flessibile. Inoltre, gli strumenti con cui era stato effettuato lo studio sono senz'altro migliorati negli ultimi anni, per cui è lecito aspettarsi un ulteriore miglioramento dell'affidabilità diagnostica con endoscopia flessibile. Mancano comunque studi comparativi effettuati con attrezzature endoscopiche flessibili più recenti.

Se al contrario la diagnostica per immagini ha già consentito di visualizzare una neoformazione vescicale, è possibile omettere la cistoscopia ed eseguire direttamente l'asportazione endoscopica della lesione in anestesia.

## 3.4. Diagnosi Strumentale

### 3.4.1. TUR

A paziente anestetizzato, si esegue dapprima l'esplorazione della vescica; una volta identificata la(e) neoformazione(i), si procede alla resezione delle stesse. La resezione deve essere condotta in modo da conservare il più possibile l'architettura spaziale della parete vescicale, in quanto è proprio il grado di infiltrazione della parete stessa che fornisce la stadiazione; pertanto, andranno inviati separatamente i frammenti superficiali e quelli profondi. Prima di procedere alla cauterizzazione del letto di resezione, è utile effettuare prelievi dai margini della neoplasia, ed inviarli separatamente al patologo. Andranno quindi eseguite biopsie a freddo di ogni zona sospetta.

### 3.4.2. Diagnosi fotodinamica

32

Nella diagnostica e nel trattamento endoscopico del carcinoma della vescica è stata recentemente introdotta una nuova tecnica che sfrutta la somministrazione esogena di acido 5-aminolevulinico (5-ALA). Tale procedura è stata descritta per la prima volta da Jocham nel 1989 utilizzando la somministrazione sistemica di protoporfirina II; l'incidenza di effetti collaterali quali la fototossicità risultava però essere alta (20-40%) e si protraveva per circa 6 settimane. L'evoluzione della metodica ha portato poi successivamente all'utilizzazione di un'instillazione endovesicale di 5-ALA senza riscontro di rilevanti effetti collaterali. Il 5-ALA è un precursore naturale della biosintesi dell'eme e viene metabolizzato a protoporfirina IX (PP IX) che si accumula preferibilmente nel tessuto epiteliale e nelle cellule tumorali. Quando gli elettroni della PP IX sono eccitati da una luce blu-violetta di circa 400 nm, l'energia assorbita viene rilasciata con l'emissione di una luce rossa a 635 nm. Due ore dopo un'instillazione endovesicale di una soluzione al 3% di 5-ALA la fluorescenza delle cellule neoplastiche risulta essere circa 20 volte più alta dell'urotelio normale [54-56]

Numerosi autori hanno voluto verificare se l'utilizzo del 5-ALA possa aumentare la sensibilità dell'endoscopia: in letteratura mancano ovviamente studi comparativi randomizzati; esistono invece alcuni studi di confronto. Kriegmair et al, nel 1996, hanno confrontato i risultati ottenuti con l'endoscopia tradizionale vs endoscopia dopo 5-ALA in 106 pazienti con sospetto di neoplasia vescicale primitiva o recidiva: la sensibilità della cistoscopia a fluorescenza era statisticamente superiore (96.9%) rispetto a quella ottenuta mediante endoscopia tradizionale (72.7%), senza nessun impatto sulla specificità [54]. A rappresentare il contraddittorio che nasce dall'introduzione di questa metodica, nel commento editoriale a

questo lavoro Soloway afferma di non essere impressionato da questi risultati in quanto a suo parere solo 3 delle 35 neoplasie diagnosticate dopo instillazione di 5-ALA e non visibili a luce fredda erano clinicamente importanti: tutte le altre lesioni erano o displasia oppure piccolissime lesioni ben differenziate che sarebbero eventualmente state diagnosticate nei controlli successivi senza conseguenze per i pazienti.

Altri autori hanno voluto verificare se la diagnosi fotodinamica in corso di TUR portasse ad una migliore resezione di piccole lesioni satelliti o di lesioni piatte, non visibili a luce tradizionale. Filbeck et al. [57] hanno riscontrato una sensibilità superiore della diagnosi fotodinamica anche in corso di TUR (90.6% vs 67.5%). Ciononostante gli autori concludono che esiste un'alta percentuale di falsi positivi, anche se la diagnosi mediante fluorescenza sembra superiore in tutti i casi. Essi concludono ipotizzando che una resezione più estesa eseguita sotto fluorescenza potrebbe portare ad una riduzione del tasso di recidiva delle neoplasie vescicali superficiali. Tali conclusioni rimangono al momento solo ipotesi, non essendovi lavori a supporto di tale tesi.

Alla luce di quanto presente in letteratura, la diagnosi fotodinamica rappresenta ancora una procedura sperimentale e sono ancora da stabilire e confermare i possibili benefici dell'utilizzo di tale metodica.

## 3.5. Screening

Il carcinoma vescicale è verosimilmente il tumore urologico sul quale si sono maggiormente accentrati gli studi epidemiologici ed in cui più evidente è la correlazione tra oncogenesi e fattori ambientali. Fattori di rischio accertati (si rinvia allo specifico paragrafo) sono il fumo e l'esposizione occupazionale ad amine aromatiche (benzidina, alfa-naftilamina, ortotoluidina ed anilina) in industrie chimiche, di produzione di coloranti e di manifattura della gomma. Maggior incidenza di tumore vescicale si è pure evidenziata in soggetti sottoposti a chemioterapia sistemica con ciclofosfamide o a radioterapia pelvica. Rimane ancora dubbio il ruolo svolto da dolcificanti, alcool, trattamento dell'acqua potabile ed altre abitudini di vita [58-66].

Lo screening di una popolazione per il tumore vescicale risulta utile solo se grazie ad esso si riesce a ridurre la morbilità e la mortalità della malattia. L'efficacia di uno screening per il carcinoma vescicale di una determinata popolazione deve essere confermata da studi prospettici che dimostrino un vantaggio in termini di sopravvivenza specifica derivante da una diagnosi precoce. Sino ad oggi un simile studio non è stato condotto. Però, dal momento che la prognosi negli stadi avanzati è sensibilmente peggiore rispetto agli stadi iniziali, ove è possibile la guarigione della malattia neoplastica, è verosimile che una popolazione a rischio per il carcinoma vescicale possa trarre vantaggio effettivo da un programma di screening.

Il successo di uno screening per il carcinoma vescicale non dipende solo dal rischio di incidenza del tumore in una specifica popolazione ma anche da fattori quali l'affidabilità (sensibilità e specificità) dei test adottati, la disponibilità economica e di strutture adeguate, le condizioni geografiche favorevoli ed altro [66]. Le metodiche diagnostiche adottate nello screening della popolazione sana, per quanto ad alto rischio per il carcinoma vescicale, devono essere non invasive e poco costose. Devono, inoltre, essere dotate di alta specificità (basso numero di falsi positivi che impongono ulteriori esami, spesso costosi ed invasivi, in soggetti sani) e di alta sensibilità (basso numero di falsi negativi ovvero di soggetti affetti da tumore vescicale ma classificati sani dal test).

Il test che più si presterebbe nello screening di una popolazione a rischio per il carcinoma vescicale è il test colorimetrico di identificazione della microematuria mediante strip. Il basso costo, la non invasività e la facile eseguibilità, anche a domicilio, sono purtroppo in parte vanificate dalla scarsa specificità del test.

Metodiche quali la citologia e la citologia a flusso, pur non invasive e con risultati preliminari promettenti, non sono adottabili per l'elevato costo [67]. La citologia urinaria è gravata dalla scarsa sensibilità per i tumori più differenziati che, pur non influenzando la mortalità specifica, minerebbe la fiducia della popolazione nello screening [68]. Inoltre anche un 10-20% di falsi negativi probabilmente vanificherebbe il vantaggio dello screening in termini di mortalità. L'associazione di più test, non invasivi e ben accetti dal paziente, aumenta l'affidabilità dello screening ma incrementa in misura notevole i costi.

Ancora limitate esperienze, talora incoraggianti, sono disponibili sui nuovi markers, quali

BTA-Stat, BTA-Trak, NMP22, ed altri (si rimanda allo specifico capitolo), nella diagnosi precoce del carcinoma vescicale e il loro ruolo nello screening non è ad oggi suffragata da casistiche sufficientemente ampie. Promettente è lo studio delle mutazioni della p53 in popolazioni a rischio per il carcinoma vescicale per quanto ad oggi non applicabile nella pratica clinica [69].

In ampi studi di screening [70] con test multipli per l'ematuria eseguibili a domicilio, condotti su popolazione non selezionata (uomini adulti o anziani), la microematuria è stata riscontrata in circa il 20% dei soggetti ed il carcinoma vescicale nell'1% circa di essi. La popolazione non sottoposta a screening ha presentato la stessa incidenza di carcinoma vescicale, il medesimo rapporto tra forme di alto e basso grado. Di contro, nel gruppo di pazienti con tumore di alto grado, solo il 5% dei soggetti sottoposti a screening presentava forme invasive, questa percentuale saliva invece a circa il 24% nel gruppo di controllo. Si tratta però di studi non randomizzati ed è perciò possibile che i gruppi di popolazione utilizzati come controllo differissero dal gruppo di screening. Ciononostante, fino ad evidenza contraria, lo screening per il carcinoma vescicale, anche in una popolazione non selezionata, sembra poter identificare più precocemente le forme di tumore meno differenziate, riducendone perciò la mortalità. Lo screening per il tumore vescicale dovrebbe essere indirizzato verso popolazioni ad alto rischio, come ad esempio i soggetti esposti per la loro attività lavorativa a carcinogeni noti. Scarsi sono gli studi tesi a chiarire la reale utilità di test più sensibili e specifici della microematuria in popolazioni ad alto rischio. La stessa esposizione a carcinogeni potrebbe, per altro, determinare la positività pur in assenza di tumore.

In uno studio di screening condotto con la citologia urinaria periodica in lavoratori a rischio di inalazione di catrame minerale solubile nel benzene (lavorazione dell'alluminio) è stato evidenziato un vantaggio in termini di diagnosi precoce e mortalità rispetto a quanto registrato in passato nella stessa categoria di lavoratori [67]. Malgrado quest'ultimo non sia uno studio controllato e randomizzato, esso supporta comunque l'ipotesi che i lavoratori a rischio sono la categoria che più può trarre vantaggio da uno screening per il carcinoma vescicale.

Altri soggetti, oltre a quelli professionalmente esposti, presentano un maggior rischio per il carcinoma vescicale e possono perciò essere potenzialmente considerati oggetto di uno screening. I pazienti con cancro coloretale non polipoide ereditario e i diretti familiari [71] presentano un rischio sensibilmente aumentato di carcinoma a cellule transizionali della pelvi renale ed, in minor misura, della vescica. L'esame d'urina ha una minore sensibilità per il carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice rispetto a quello della vescica e uno screening in questi soggetti non trae alcun vantaggio dalla associazione con l'ecografia renale o la citologia urinaria. La ricerca nelle urine di instabilità dei microsatteliti, che sembra insorgere precocemente nel cancro coloretale ereditario, potrebbe essere invece un indice utile e ad alta specificità [72,73]. I pazienti neurolesi, soprattutto se portatori per lungo tempo di catetere a permanenza, presentano un rischio più elevato di carcinoma squamoso. Per il microtrauma determinato dal cateterismo intermittente, in questi soggetti non può essere utilizzata la ricerca della microematuria come test di screening ed è stato consigliato il ricorso ad una cistoscopia a ritmo annuale [74].

Malgrado ad oggi non esista prova definitiva dell'esistenza di un carcinoma vescicale familiare, i parenti diretti di soggetti affetti da carcinoma vescicale sembrano presentare un'incidenza doppia rispetto alla popolazione generale [75]. Anche in queste categorie di pazienti

non è dimostrata definitivamente l'utilità di uno screening in termini di diagnosi precoce e sopravvivenza.

In conclusione, malgrado ad oggi non esistano studi prospettici e randomizzati atti a confermare definitivamente l'utilità di una screening per il carcinoma vescicale, sembra lecito proporlo a ritmo annuale mediante ricerca di micromaturia (esame microscopico o colorimetrico su strip) nelle seguenti condizioni:

- Soggetti professionalmente esposti a carcinogeni noti. Lo screening può essere eseguito anche a ritmo semestrale in categorie ritenuti a maggior rischio. La citologia non è indispensabile, per quanto utile, in una prima fase dello screening.

- Soggetti con cancro coloretale ereditario. In questi soggetti in caso di microematuria accertata occorre avviare l'iter diagnostico per la ricerca di un tumore dell'alta via escretrice.

## 3.6. Fattori Prognostici

Numerosi sono gli studi condotti negli ultimi quindici anni sui fattori prognostici di recidiva e progressione nel carcinoma superficiale di vescica, non sempre con conclusioni utili e valide, sia per la scarsa confrontabilità degli studi che utilizzano popolazioni non omogenee {*Tabella 3.6.-1*}, che per il fatto che la storia naturale dei carcinomi superficiali è modificata dalla terapia adiuvante endovesicale.

Nella analisi multivariata condotta da Kurth [76] su 576 carcinomi superficiali (Ta,T1) tutti trattati con chemioterapia adiuvante, in cui il tipo di farmaco utilizzato (doxorubicina, cisplatino o tiotepa) non modificava la risposta rispetto alla recidiva, progressione e sopravvivenza (degli studi EORTC 30790 e 30782, escluso il braccio di controllo del 30790) con un follow up medio di 4 anni (minimo 3 mesi e massimo 8,6 anni) sono stati analizzati i seguenti fattori prognostici di recidiva, invasione e sopravvivenza:

### **Tabella 3.6.-1** **Confrontabilità degli studi sui fattori prognostici di recidiva**

- ° Non omogeneità delle popolazioni considerate
- ° Su 11 studi (\*) presi in esame:

	analizzato	positivo
- grado istologico	11/11	3/11
- stadio T	10/11	6/10
- multifocalità	10/11	5/10
- dimensione tumore	7/11	4/7
- Cis associato	5/11	1/5
- instillazioni endovesicali	4/12	4/4

(\*) Loenig '80, Narayana '83, Dalesio '83, Parmar '89, Witjes '92, Kiemeneij '94, Witjes '94, Mulders '94, Kurt '95, Shinka '97, Millan-Rodriguez '00

- età,
- sesso,
- dimensione e sede del tumore,
- stadio ( T ) ,
- grado ( G ) ,
- tempo dalla diagnosi,
- tasso di recidiva.

L'analisi multivariata con determinazione degli hazard ratios ha evidenziato che sono fattori prognostici di recidiva soltanto il **tasso di recidiva** ( $p < 0.001$ ), il **numero di tumori** ( $p < 0.001$ ) ed il **grado** ( $p = 0.01$ ).

Sono fattori prognostici di progressione con  $p < 0.001$ : il **tasso di recidiva**, il **grado istologico** e le **dimensioni del tumore**, con  $p = 0.01$  la sede a livello della parete posteriore.

L'Autore conclude che "surprisingly" lo stadio nei tumori superficiali (Ta o T1) non aggiunge informazioni prognostiche rilevanti.

Riportiamo di seguito una rappresentazione grafica delle classi di rischio di progressione individuate da Kurth in questo studio *{Tabella 3.6.-2}*

L'importanza della **cistoscopia positiva a tre mesi** su cui si sofferma Kurth [76] è stata sottolineata per primo da Parmar nel 1989 [77], che riporta due studi del British Medical Research Council su 305 Ta-T1 variamente trattati con sola TUR o con chemioterapia adiuvante, in cui anche se nella analisi univariata sono fattori prognostici significativi di

**Tabella 3.6.-2**  
**Classi di rischio di progressione**

legenda		RR = numero di recidive	dimensioni tumore							
			<1.5	1.5-3	>3					
	basso rischio	RR<1	G1							
	rischio intermedio		G2							
	alto rischio		G3							
			dimensioni tumore							
			<1.5	1.5-3	>3					
RR1-3	G1					RR>3	G1			
	G2						G2			
	G3						G3			

recidiva sia il grado che le dimensioni del tumore, dalla analisi multivariata (stepwise analysis) sarebbe emerso che sono fattori prognostici di recidiva altamente significativi ( $p < 0,0005$ ) solo la **multifocalità del tumore e la positività della prima cistoscopia a tre mesi**.

In questa analisi sulla base di questi dati vengono individuate tre classi a rischio crescente di recidiva :

- 1- tumore singolo e cistoscopia negativa;
- 2- tumore singolo e cistoscopia positiva o multiplo e cistoscopia negativa;
- 3- tumore multiplo e cistoscopia positiva.

In questi tre gruppi nei primi due anni erano liberi da recidiva rispettivamente il 74%, il 44% ed il 21% dei pazienti.

In un recentissimo lavoro della Fundació Puigvert di Barcellona, riportato da Millan-Rodriguez [78] su 1529 pazienti affetti da carcinoma transizionale superficiale di vescica variamente trattati con sola chirurgia o con chemio o immunoterapia endovesicale adiuvante, l'analisi multivariata (determinazione degli hazard ratios) dimostra che sono fattori prognostici di recidiva:

- le dimensioni superiori a 3 cm.,
- la multifocalità,
- l'associazione di Carcinoma in situ,
- l'instillazione endovesicale con BCG,

Mentre sono fattori prognostici di progressione:

- il grado elevato (G3),
- la multifocalità,
- le dimensioni superiori a 3 cm.,
- l'associazione di Cis,
- l'instillazione endovesicale di BCG.

Nella stessa analisi sono fattori prognostici di mortalità solo:

- il grado elevato,
- la presenza di Cis.

**Il grado elevato risulta essere il fattore prognostico indipendente peggiore, mentre l'associazione del Cis** indipendentemente del grado determina comunque la peggiore evoluzione, pertanto Millan-Rodriguez individua tre gruppi:

- \* **a basso rischio** = G1- Ta, G1-T1-singolo
- \* **a rischio intermedio** = G1-T1-multiplo, G2-Ta, G2-T1-singolo
- \* **a rischio elevato** = G2-T1-multiplo, G3-Ta, G3-T1, Cis

Diverse le conclusioni di uno studio molto importante per numero di pazienti (584) e follow-up (15 anni). [79].

In questo studio riportato da Zieger, sono valutabili : 241 Ta, 119 T1, 61 T2, 157 T3-

T4.

Sono stati analizzati i seguenti fattori oltre allo stadio e grado: dimensioni (> 3cm), molteplicità, architettura (papillare o solida), età e sesso. A 15 anni dalla diagnosi erano morti per il tumore il 97% dei T4, il 92% dei T3, il 72% dei T2 il 63% dei T1 ed il 14% dei Ta.

Nell'analisi multivariata per il Ta-T1 il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza è stato lo **stadio** ( $p < 0,001$ ) seguito dalle dimensioni tumorali e dal **grado** ( $p = 0,02$ ).

Negli stadi T1-T2 anche l'età maggiore era fattore prognostico significativo di minore sopravvivenza, ma non il sesso.

Nel T1 la citologia urinaria non era fattore prognostico significativo.

Altre evidenze hanno messo in risalto che lo stadio nel tumore superficiale riveste un ruolo importante ma solo come fattore prognostico di progressione.

In particolare Angulo [80] ed Hermann [81] riferiscono che lo stadio T1b o T1c (invasione a livello o sotto la muscolaris mucosae, che però non è sempre di facile identificazione) rispetto al T1a sarebbe un importante fattore prognostico di progressione.

Fra i fattori predittivi di recidiva e progressione è stata anche considerata la **risposta alla terapia endovesicale**.

Coplen, in uno studio con 104 pazienti totali (di cui 32 Tis), nei Tis che non rispondevano ad un ciclo di BCG ha osservato un rischio aumentato per una seconda recidiva (non statisticamente significativa) e per una recidiva infiltrante ( $p < 0,02$ ) [82].

Solsona [83] ha condotto una analisi univariata e multivariata che ha dimostrato in 191 pazienti con carcinoma superficiale ad alto rischio (11 con Cis e 80 T1G3) che la **mancata risposta clinica a tre mesi** è un fattore predittivo significativo di progressione.

Kern [84] in uno studio su 245 pazienti affetti da carcinoma vescicale ha dimostrato una stretta correlazione fra stadio e grado, che era il fattore prognostico di progressione più importante: nessun G1 e solo 3 su 51 G2 presentavano invasione muscolare. Inoltre solo i pazienti con tumore scarsamente differenziato avevano invasione muscolare.

Un altro fattore prognostico importante evidenziato in questo studio è la **configurazione del tumore** ed infatti a parità di grado (G3-4) il 79% delle forme non papillari contro il 22% delle papillari andava incontro ad invasione profonda della muscolare o del grasso perivescicale.

Sembrerebbe inoltre che la configurazione papillare sia un importante fattore predittivo di risposta alla terapia radiante. In una vecchia review di Shipley [85] (non confortata da una accurata analisi statistica) su 1500 pazienti irradiati per carcinoma vescicale T2-T3 si è osservata una migliore risposta alla radioterapia adiuvante nei tumori papillari con assenza d'invasione vascolare.

Kondo [86] ha condotto una valutazione accurata di alcuni fattori prognostici ma solo su 45 casi. Nell'analisi univariata ha evidenziato i seguenti fattori tutti significativi per elevato rischio di recidiva: Grado elevato, T1, configurazione sessile, dimensioni > 2cm, tumore multiplo.

Il risultato della sua analisi multivariata ha dimostrato che fra tutti il fattore prognostico di recidiva più importante era la **configurazione sessile** (non papillare).

In uno studio della Stanford University Medical Center [87] su 51 T1 trattati con sola TUR, ad un follow up medio di 78 mesi, nessun paziente con G1 e G2 ha presentato

invasione muscolare e l'intervallo medio di recidiva è stato di 6 e 12 mesi rispettivamente nel G3 e G4.

Nell'analisi univariata solo il **grado** ha mostrato valore significativo nel predire la invasività ( $p=0,005$ ), ma non il numero di tumori o la sede.

In uno studio di Herr [88] su 221 pazienti con tumore superficiale trattati con BCG, ad un follow up medio di 60 mesi, l'analisi multivariata ha dimostrato che erano fattori prognostici significativi di progressione prima del BCG :

- lo stadio T1 e la durata di malattia inferiore all'anno;
- dopo 3 mesi: il T1, la durata inferiore all'anno, la citologia positiva e la multifocalità;
- dopo 6 mesi: lo stadio T1, la citologia positiva e la biopsia positiva in altre sedi.

Non erano fattori prognostici significativi ad ognuno dei tre time points: l'età, il sesso, una chemioterapia precedente, la aneuploidia del DNA, la reazione granulomatosa peritumorale, il tipo di protocollo di somministrazione del BCG e l'aspetto endoscopico.

Nello studio prospettico del National Bladder Cancer Collaborative Group A [89] con breve follow up (circa un anno) su 133 carcinomi superficiali solo la **multicentricità** si è rivelato fattore prognostico di recidiva diversamente dalle dimensioni, grado e stadio.

Nello studio di Prout [89] su 160 carcinomi transizionali Ta G1 non si sono rivelati fattori prognostici di progressione (di grado): le dimensioni del tumore, il numero, le modifiche della mucosa adiacente, ma solo la **citologia positiva dopo la terapia e tre o più recidive**.

In uno studio retrospettivo svedese [91] su 121 carcinomi superficiali trattati con sola TUR ad un follow up superiore a 5 anni né lo stadio né il grado hanno influenzato il tasso di recidiva che è stato 5,97 nel Ta e 6,96 nel T1, 6,19 per il basso e 6,36 per l'alto grado .

La progressione del Ta in T1 si è osservata nel 15% del basso grado e nel 29% dell'alto grado.

In uno studio [92] su 64 pazienti sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma transizionale pT2 sono stati fattori prognostici significativi di sopravvivenza cancro specifica e di sopravvivenza libera da malattia solo le **dimensioni** del tumore (inferiore o superiore a 3 cm.) e le **metastasi linfonodali**, ma non il sesso, la presenza del Tis, la invasione superficiale (pT2a) o profonda della muscolare (pT2b), la invasione vascolare.

La età ha dimostrato significatività rispetto alla recidiva con una percentuale di recurrence free dell'82% nei pazienti con meno di 65 anni contro il 64% degli ultrasessantacinquenni ( $p=0,02$ ).

Diversi i risultati di un ampio studio retrospettivo su 686 cistectomie consecutive in cui si è analizzata la sopravvivenza cancro-correlata rispetto al T e all' N [93].

In questa analisi mentre nella malattia organo confinata non si è osservata differenza significativa fra i tumori N0 ed N1, la differenza di sopravvivenza è stata significativa nel carcinoma extravescicale fra N0 ed N1 ( $p= 0,0276$ ) ed altamente significativa nell'N2 ed N3, come se fossero la cistectomia e la linfadenectomia a fare la differenza ( " can make a difference" Skinner, 1981) piuttosto che le metastasi linfonodali.

In uno studio [94] sul carcinoma transizionale di vescica localmente invasivo (T3-T4 N0

M0) 136 pazienti furono valutabili per risposta clinica dopo 2-4 cicli di chemioterapia (cisplatino e methotrexate): quelli con **performance status 0** (secondo WHO) con **basso grado** (G1-2) o con tumore di **diametro inferiore a 5 cm**. avevano una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto ai pazienti con performance status 1-2, G3 o tumore superiore a 5 cm.

75 pazienti sottoposti a cistectomia dopo 2-4 cicli della stessa chemioterapia adiuvante mostrarono che la **categoria G** e la **risposta patologica** alla chemioterapia erano i soli fattori prognostici indipendenti significativi di sopravvivenza.

Jakse [95] ha analizzato quali fattori prognostici di recidiva, progressione e sopravvivenza su 172 pazienti sottoposti a TUR dal 1969 al 1977 lo stadio (Ta-T1), il grado (G1-2-3) il numero di tumori (singolo o multiplo) le dimensioni (superiore a 2 cm o inferiore ad 1 cm).

Sia le dimensioni che il numero dei tumori sono stati fattori prognostici indipendenti di recidiva.

L'intervallo libero da recidiva è stato significativamente più breve nel T1G3 rispetto al TaG1-2 e al T1G2, mentre i pazienti con TaG3 e con T1G3 hanno mostrato un intervallo simile.

La progressione è stata osservata in 29 pazienti (solo 2 di 89 Ta) (nel 30% dei T1G3) senza differenze in relazione alle dimensioni e numero di tumori.

Rispetto alla sopravvivenza a 10 anni si sono osservate differenze significative fra il TaG1 ed il TaG3 e fra il T1G3 e tutte le altre categorie.

In uno studio retrospettivo di Asakura [96] su 104 carcinomi superficiali di vescica dall'analisi multivariata si è ottenuto che erano fattori prognostici significativi di recidiva il numero di tumori ( $p < 0,05$ ) le dimensioni ( $p < 0,01$ ) e soprattutto l'indice proliferativo Ki-67 ( $p < 0,005$ ).

Haleblian e Skinner [97] hanno considerato se la presenza di **idronefrosi** in una analisi retrospettiva su 415 cistectomie radicali per carcinoma transizionale di vescica potesse rappresentare fattore prognostico di sopravvivenza. Dalla loro analisi è emerso che la presenza di idronefrosi è correlata con lo stadio di malattia, (come è ovvio) in modo altamente significativo ( $p < 0,0001$ ), mentre non risulta statisticamente significativa l'associazione con la sopravvivenza.

In uno studio retrospettivo su 88 T1 si è osservato che né la cistectomia (precoce o meno) né la presenza di elevata densità vascolare nel tumore erano fattori prognostici significativi di sopravvivenza totale o di metastasi [98].

## Età

Sulla storia naturale del carcinoma vescicale nei pazienti più giovani i dati della letteratura non sono pienamente d'accordo.

Da una analisi dei dati del registro Tumori della University of Michigan Medical Center [99] dal 1936 al 1987 su 35 pazienti di età compresa fra i 16 ed i 40 anni è emerso che i pazienti più giovani (con meno di 30 anni) hanno prognosi migliore dei pazienti di età

compresa fra i 30 ed i 40 anni perché presentano al momento della diagnosi carcinomi di stadio e grado più basso.

La incidenza di tumori di Grado 1 è significativamente ( $p=0,04$ ) più alta nei pazienti più giovani, mentre il rischio di progressione del G1 nei due gruppi è simile, non statisticamente significativa appare la differenza : 22% e 25% rispettivamente.

In una analisi retrospettiva su 73 giovani pazienti con meno di 30 anni che avevano presentato un carcinoma vescicale (riportati dal 1974 al 1996 sul registro dell' Armed Forces Institute of Pathology) è emerso che la quasi totalità erano tumori superficiali (17 erano T0 e 42 T1).

In questi è stata determinata anche la p 53, la cui overexpression si è osservata in oltre il 50% [100].

## Sesso, Razza, Differenze regionali e Socio-Economiche

Sembra che i **maschi** abbiano percentuale di sopravvivenza maggiore rispetto **alle donne** e **la razza bianca** rispetto **alla nera** [101].

Tuttavia attualmente non è facile definire quanto i fattori ambientali e socio-economici possano influenzare la prognosi del carcinoma vescicale in quanto la maggiore fonte d'informazione degli USA sui dati epidemiologici dei tumori, il registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Result), a causa di una non uniformità dei sistemi classificativi del carcinoma vescicale non fornisce dati attendibili al riguardo. In particolare vi sarebbe una elevata discrepanza fra la percentuale di carcinomi vescicali invasivi del SEER secondo cui sarebbero il 79% e la review consensus diagnosis per cui sarebbero il 26% [102].

## Tis

Sebbene il Tis sia una neoplasia che non infiltra la lamina propria c'è unanime consenso che rappresenta un fattore di rischio importante di progressione e morte cancro-specifica.

Tuttavia forse ha un comportamento biologico variabile, non del tutto noto, tanto che si suppone possano esistere due forme a differente aggressività. Gli studi in letteratura non sono numerosi anche perché non è frequente in forma isolata. [103].

In uno studio della Mayo Clinic [104] su 138 Tis si è osservato che si tratta di un tumore usualmente multifocale, associato a citologia positiva (nell'86% dei casi) e nella maggior parte dei casi ad un altro tumore papillare superficiale.

In questo gruppo, variamente trattato, si è osservata ad un follow up medio di 11 anni una progressione di malattia in oltre la metà dei casi, con un intervallo medio dalla diagnosi alla malattia di 5 anni.

Sono stati esaminati diversi fattori prognostici di sopravvivenza totale e sopravvivenza cancro-specifica.

L'età come fattore prognostico negativo se superiore a 65 anni è risultata significativa rispetto ad entrambi i parametri.

Si è poi osservato che la cistectomia entro 3 mesi poteva influenzare positivamente la sopravvivenza ma era significativa perché vi era una distribuzione statisticamente significativa ( $p=0,0005$ ) dei pazienti più giovani (età media 61 anni) nel gruppo trattato precocemente rispetto agli altri (età media 68 anni).

Anche la sede è risultato fattore prognostico nel senso che i tumori del trigono presentavano sopravvivenza superiore in modo significativo rispetto alle altre sedi ( $p=0,01$ ).

Non sono risultati in questo studio fattori prognostici significativi di sopravvivenza: il sesso, una storia di fumo o alcool, la presenza di un tumore papillare, la multifocalità e la presentazione

clinica.

Rispetto alla clinica Hudson ed Herr [103] hanno evidenziato che la associazione del Tis con sintomi irritativi vescicali non è utile come fattore prognostico.

## NUOVI FATTORI PROGNOSTICI

Negli ultimi dieci anni vi sono stati numerosi studi volti alla identificazione di molti marcatori tumorali che potessero meglio identificare il carcinoma vescicale con la finalità di evidenziare **nuovi potenziali fattori prognostici**.

A tutt'oggi tuttavia la loro applicazione clinica è ancora in studio sia in relazione alla recidività e progressione dei carcinomi superficiali che in relazione alla metastatizzazione e alla sopravvivenza nei tumori infiltranti.

Si è anche valutato il loro valore predittivo di risposta alla terapia, immuno-chemio-terapia endovesicale, chemioterapia sistemica, cistectomia e radioterapia.

La finalità è ovviamente quella non solo di predire la storia naturale di quel particolare tumore, ma anche di valutarne le terapia più adeguata, dunque terapia aggressiva per tumori potenzialmente aggressivi, che siano "sensibili" a quel trattamento.

Vi sono state valutazioni su innumerevoli marcatori, come ad esempio:

- aberrazioni cromosomiali [105],
- antigeni tumorali (di superficie, della matrice nucleare, di proliferazione) [52,106],
- oncogeni (mdm2, c-mic, c-erb-2, bcl2, E2F-1) [107-111],
- fattori di crescita e recettori (EGF, FGF, TGF) [112-114],
- molecole che favoriscono l'adesione cellulare (E-caderina, integrine, catenine) [115,116],
- fattori inducenti l'angiogenesi [117],
- tumor suppressor (glutazione S transferasi, Rb, p53) [118-120]
- indici di proliferazione come il Ki-67 [96,121]

Tuttavia alla luce delle attuali acquisizioni non sembra che essi possano ancora entrare nella pratica clinica [122].

Infatti non vi sono studi di livello di evidenza tale da poter attribuire a questi marcatori la “forza” che hanno il Grado e lo Stadio tumorale, tanto che per il loro rapporto costo/beneficio, probabilmente non è vantaggioso eseguirne la determinazione di routine nel carcinoma uroteliale di vescica.

Anche l'effettiva utilità della determinazione della DNA PLOIDIA mediante citometria a flusso come fattore prognostico indipendente non è del tutto chiarita.

In una analisi accurata ma solo su 36 casi si è osservata correlazione statisticamente significativa fra tumori di alto grado e stadio e aneuploidia e fra tumori superficiali di basso grado e DNA diploide. Tuttavia non appare significativa la relazione fra ploidia e sopravvivenza [123].

Anche nella ampia analisi di Herr la DNA ploidia non era fattore prognostico di progressione [88].

## P<sub>53</sub>

Sembra che fra tutti la più promettente sia la p53 o meglio la overexpression nelle cellule tumorali di proteina p53 mutata, che ha perso la sua normale attività di tumor suppressor, di regolatrice del ciclo cellulare e forse di inibitrice dell'angiogenesi [115].

Tuttavia anche gli studi sulla p53 hanno fornito risultati discordanti, scarsamente attendibili e difficilmente riproducibili, anche in relazione alla soggettività del metodo per la sua rilevazione e alle variabili insite nella metodica stessa di determinazione (tempi di permanenza in forno a microonde, tipo di anticorpo monoclonale utilizzato, diluizioni, cut-off di positività) [107,108,119,120,124-127].

Vi sono molti studi che hanno valutato sia il ruolo prognostico di recidiva e progressione che il ruolo predittivo nella risposta alla terapia con BCG della p53.

Il gruppo della Università di Shanghai ha osservato su 43 carcinomi uroteliali di vescica una correlazione positiva con la percentuale di recidiva ad un anno, che era del 50% nei p53 positivi contro il 14% dei p53 negativi ( $p=0,05$ ), ma nessuna associazione fra p53 mutata e grado e stadio tumorale [108].

Uno studio Svedese su un più ampio numero di pazienti ha osservato invece correlazione fra overexpression di p53 e tumori di alto grado ( $p=0,001$ ), ma non con il rischio di morte cancro-specifica [119].

In un lavoro su 111 pazienti consecutivi affetti da carcinoma uroteliale di vescica T2-T3 sono stati analizzati i 60 con risposta completa alla chemioterapia neoadiuvante. Analizzando la sopravvivenza a 10 anni stratificata in base alla positività della p53 (con soglia del 20%), l'87% dei p53 negativi ed il 51% dei p53 positivi era libero da malattia ( $p=0,004$ ). Dei pazienti non sottoposti a cistectomia radicale il 92% dei p53 negativi contro il 47% dei p53 positivi era libero da tumore ( $p=0,001$  ma su numeri comunque piccoli) [124].

Jahnson e Karlsson su 173 carcinomi uroteliali localmente avanzati hanno osservato una overexpression di p53 mutata nel 57% dei casi senza osservare alcuna correlazione fra positività di p53 e morte cancro-specifica [120].

In questo studio però quasi tutti i pazienti avevano ricevuto una radioterapia o una

chemioterapia preoperatoria, che poteva aver indotto modificazioni genetiche secondarie responsabili di mutazioni della p53.

Fleshner e coll su 59 carcinomi uroteliali con positività linfonodale non hanno evidenziato correlazione tra p53 e sopravvivenza libera da malattia [125].

Nessuna correlazione significativa fra positività di p53, grado, stadio e tasso di recidiva è stata osservata in uno studio su 100 carcinomi transizionali superficiali di vescica sottoposti a TUR e chemioterapia endovesicale [107].

In una serie di 35 TUR con T1G3 sottoposti a terapia endovesicale con BCG la p53 non è stata predittiva di risposta [126].

Diversa la conclusione di uno studio prospettico più ampio su 30 pTa, 24 pT1 e 2 Tis in cui la overexpression di p 53 era predittiva in modo statisticamente significativo ( $p=0,0075$ ) di mancata risposta al BCG [123].

## CONCLUSIONI

Dall'analisi degli studi con maggiore livello di evidenza clinica risulta che sono fattori prognostici di *recidiva* nel carcinoma superficiale di vescica la **multifocalità** ed il **tasso di recidiva**.

Il **grado istologico** è fattore prognostico significativo *solo di progressione e non di recidiva*.

Nel tumore superficiale **lo stadio** (Ta o T1) non sembra fattore prognostico né di recidiva né di progressione.

Anche la **dimensione del tumore** sembra essere un fattore prognostico significativo di recidiva e soprattutto di progressione.





## 4. TERAPIA



## 4.1. TUR

La TUR (resezione endoscopica transuretrale) rappresenta l'indagine cardine nella diagnostica del tumore della vescica (*VEDI 3.4.1.*). Essa deve essere eseguita in modo da poter asportare tutto il tumore, strato per strato, la base del tumore, e la muscolare sottostante. Ogni campione deve essere inviato al Patologo separatamente e tale procedura va ripetuta per ogni neoplasia in caso di localizzazioni pluricentriche. Si esegue quindi in anestesia

Tale indagine diagnostica diventa **terapeutica** quando la risposta del Patologo sui campioni inviati stabilisce l'assenza di infiltrazione della muscolare, permettendo di classificare in questo modo come superficiale il tumore resecato (Tis, Ta, T1).

La TUR pertanto rappresenta il trattamento primario del tumore superficiale della vescica [128,129].

Si evince quindi l'importanza della TUR come mezzo diagnostico-terapeutico e la necessità di una sua esecuzione *lege artis* ad evitare da una parte errori diagnostico-stadiativi che possono portare ad un errato iter terapeutico il paziente, dall'altra alla rimozione incompleta del tumore.

D'altra parte la TUR, pur eseguita *lege artis*, non modifica la storia naturale del tumore (*VEDI 4.2.1.*). La recidiva e/o la progressione che si osservano dopo il trattamento con sola TUR dipendono dalle caratteristiche biologiche della malattia [130]. In questi casi la TUR rappresenta il primo gradino di un iter terapeutico.

## 4.2. Principi e Razionale della terapia endovesicale

Sono stati pubblicati numerosi studi riguardo alla terapia endovesicale, tuttavia non esistono consolidate linee guida circa il suo utilizzo nella pratica clinica.

### 4.2.1. Storia Naturale

Circa il 70-80% dei tumori vescicali di prima presentazione sono superficiali (Ta, T1, carcinoma in situ -CIS-). Il trattamento primario è la resezione trans uretrale (TUR) [128]. La TUR nelle neoplasie vescicali superficiali ha l'obiettivo primario di rimuovere la neoplasia visibile e in secondo luogo di ottenere tessuto per l'esame istologico [129]. E' importante ricordare che la TUR non previene la recidiva o la progressione [130]. Infatti dal 40% all'80% dei pazienti con tumore superficiale trattati con la sola TUR presentano recidiva e nel 20-30% dei casi al momento della recidiva si osserva progressione di malattia in grado o in stadio [130].

Appare sempre più evidente che i tassi di recidiva e di progressione sembrano essere dipendenti da fattori biologicamente disgiunti [131]. Intorno alla storia naturale dei tumori vescicali superficiali, ed in particolare per spiegare la teoria dell' "impianto clonale" (spontaneo o post TUR) o la predisposizione genetica dell'urotelio ("field cancerization"), sono in corso molti studi di biologia molecolare per la valutazione, da una parte, dei fattori genetici coinvolti nella progressione tumorale (cromosoma 9, 13q e 17-p53), dall'altra, dei fattori predittivi di recidiva e la loro relazione con differenti forme di neoplasia superficiale [132-136].

L'alto tasso di recidiva post TUR e la probabile progressione nel tempo hanno, oramai da oltre mezzo secolo, fatto emergere, in particolare nelle forme ad alto rischio, la necessità di una terapia adiuvante, con lo scopo, terapeutico e/o profilattico di:

- 1) contrinuire a eradicare la malattia esistente,
- 2) inibire o ritardare la recidiva tumorale,
- 3) prevenire la progressione della malattia verso l'insorgenza di invasione muscolare o di metastasi, con l'obiettivo finale di incidere positivamente sulla sopravvivenza a lungo termine [131].

Ad oggi è disponibile, per via endovesicale, una immunoterapia che potenzia a livello vescicale le difese anti tumorali endogene (BCG), ed una chemioterapia con effetto citostatico-citotossico diretto locale (Adriamicina, Mitomicina C, Epirubicina, Ethoglucide) [128].

Al fine di ottenere maggiori informazioni riguardo la prevedibilità del comportamento tumorale e l'attuazione di precise strategie di terapia e profilassi, appare di primaria importanza stratificare i pazienti in modo accurato utilizzando analisi multivariate delle variabili prognostiche.

Quando si decide di utilizzare un farmaco per una terapia o una profilassi del carcinoma vescicale a cellule superficiali, bisogna porsi una serie di domande cui poter rispondere per essere sicuri di instaurare la terapia più corretta.

## 4.2.2. Razionale

### 4.2.2.1. Chi deve essere sottoposto a chemioprolassi?

Al momento una disamina dei dati desunti dalla letteratura indica che tutti i trattamenti adiuvanti hanno ridotto la probabilità di recidiva se comparati alla sola TUR. E' importante però sottolineare che *ciò non significa che il rischio di progressione sia in qualche modo alterato.*

Malgrado l'uso a scopo prognostico di nuovi marcatori tumorali come ploidia, antigeni di superficie, geni oncosoppressori, fattori di crescita e caderine ad oggi i fattori accertati che condizionano il basso o l'alto rischio in termini di recidiva e progressione dei tumori vescicali superficiali sono ancora:

- il grado (G1- vs G2-3),
- la assenza o presenza di CIS, ,
- la recidiva precoce ad un anno dal trattamento adiuvante:
- la multifocalità (< a 4 VS = 4),

Lo stadio (T<sub>a</sub> vs T<sub>1</sub>), nelle ultime analisi multivariate ha perso l'importanza prima attribuitagli divenendo un fattore secondario [137,138]. Le dimensioni (< 3cm vs > 3cm), la citologia urinaria negativa o positiva, l'aspetto macroscopico (papillare vs solido), il coinvolgimento dell'uretra prostatica, l'infiltrazione linfatica o vascolare, la localizzazione del tumore in una zona in cui può essere difficile l'asportazione completa e la stessa risposta alla terapia topica, rappresentano altri fattori prognostici considerati solo in alcuni studi [131,138-140].

Alcuni lavori hanno incrociato i parametri sopra citati realizzando una analisi multivariata ed elaborando classificazioni di gruppi di rischio. Il problema di tutti questi studi sta però nel fatto che essi si limitano ad analizzare solo il loro impatto su alcuni end point come recidività e/o progressione tumorale non considerandone altri altrettanto importanti come ad esempio la mortalità a seguito della patologia neoplastica. *In pratica, al momento attuale, nessuna delle classificazioni proposte può essere considerata superiore alle altre in termini di capacità di predire contemporaneamente recidività, progressione e mortalità.*

### In sintesi :

la maggior parte dei lavori è concorde nell'affermare che con la sola resezione il *rischio di recidiva* aumenta in proporzione a: grado 3, multifocalità, associazione di CIS, , mentre il *rischio di progressione* aumenta principalmente in ragione del grado e dell'associazione di CIS.

La maggior parte delle recidive avviene entro un anno [131] mentre la progressione avviene in media a due anni dalla diagnosi. Circa il 4% dei Ta, il 30% dei T1 (56% se T1 recidivo e 46% se multiplo [141], il 2% dei GI, l'11% dei GII, il 45% dei GIII, l'8% dei tumori senza anomalie associate vs il 30-50% dei tumori con associato CIS, il 4% dei Ta GI e il 40-70% dei T1 GIII va in progressione ed un alto tasso di progressione incide negativamente sulla sopravvivenza; in media il 22% dei T1 GII e il 50% dei T1 GIII muore entro 10 anni [130,139,141,142]

Non esiste un candidato ideale alla profilassi endovesicale. Esiste però la possibilità di disegnare un candidato ad alto rischio, dove la profilassi è *raccomandata*, ed un candidato a basso rischio dove la scelta di effettuare o meno una profilassi è *opzionale*.

#### CANDIDATO A BASSO RISCHIO

Grado G1  
Assenza di CIS  
Unifocale  
Non recidivo

#### CANDIDATO AD ALTO RISCHIO

Grado G2-3  
Presenza di CIS  
Multifocale (=>4)  
Recidiva precoce entro un anno

### 4.2.2.2. Esiste un farmaco ideale?

Attualmente in Italia come chemioterapici sono stati utilizzati Thiothepa, Mitomicina C, Doxorubicina (Adriamicina), Epirubicina, Valrubicina, Ethoglucide [128,143] . Tra gli immunoterapici l'unico sul quale è possibile ritrovare studi di una certa utilità comparativa è il BCG.

È discusso se l'Epirubicina sia superiore alla Doxorubicina in termini di recidiva e tollerabilità [128] ma *non c'è evidenza clinica che un chemioterapico sia superiore all'altro in termini di efficacia*.

Recentemente le Linee Guida Americane hanno suggerito che la Mitomicina C sembra essere superiore alla Doxorubicina nel ridurre la recidività dei tumori Ta/T1 G3 [139] ma è noto che negli Stati Uniti l'utilizzazione dell'epirubicina e della doxorubicina è più limitata rispetto all'Europa.

Numerosi studi in cui si ricerchi una risposta a tale domanda appaiono viziati da casistiche che combinano neoplasie a basso ed alto grado, ma *l'efficacia* in termini di riduzione di probabilità di recidiva sia del BCG che della chemioterapia endovesicale (soprattutto vs la sola resezione endoscopica) *parrebbe comprovata dalla revisione e dall'analisi statistica di 5.712*

articoli. [139,144]

Peraltro, una recente metanalisi riportata da Lamm [145] ha mostrato che *gli agenti chemoterapici intravesicali sono incapaci di modificare sostanzialmente la storia naturale del carcinoma superficiale della vescica*. Infatti, anche se la chemioterapia è capace di ridurre l'incidenza delle recidive a breve termine del 15 – 18%, l'incidenza delle recidive tumorali a 5 anni è sostanzialmente identica a quella dei pazienti trattati con sola resezione. Ancora più importante, gli studi pubblicati sulla chemioterapia intravesicale non sono stati in grado di dimostrare una significativa riduzione nella progressione tumorale o un incremento della sopravvivenza

Anche se i dati di comparazione con i chemoterapici sono contrastanti, risultati clinici con l'uso del BCG in tre studi controllati [146-148] mostrano invece la sua efficacia in termini di riduzione della progressione a breve termine e, in particolare, del tasso di recidiva per le neoplasie superficiali ad alto rischio rispetto alla sola resezione. Mancano in contrasto dati sufficienti sull'effetto del BCG sul rischio di progressione a lungo termine, sul tasso di recidiva nell'alta via escretrice e sulla prostata, nonché sulla morte per neoplasia vescicale [139,142,144,149]

La gran parte degli studi presenti in letteratura riguardano l'uso di un singolo agente. I dati riguardanti l'uso di più **farmaci in combinazione tra di loro** (chemioterapico + chemioterapico o chemioterapico + immunoterapico) od in sequenza sono sperimentali e riguardano casistiche ridotte [150-152]. Nonostante gli incoraggianti risultati *al momento non è raccomandabile* un loro diffuso utilizzo in associazione al di fuori di studi pilota controllati fino a che non esisteranno dati più significativi.

Negli ultimi dieci anni il BCG ha mostrato la sua efficacia ma anche la sua tossicità, per questo è emerso, principalmente per i pazienti che evidenziavano intolleranza o non risposta al BCG, la possibilità di utilizzare in alternativa una chemioterapia endovesicale efficace e meglio tollerata. [128]

Il BCG ha dei limiti di maneggevolezza in termini di tossicità locale e sistemica, (disuria 90%, febbre 24%, malessere 18%, nausea 18%) [128] la cui probabilità aumenta con il numero delle instillazioni e con l'entità del traumatismo uretrale. Gli effetti collaterali talvolta [128] necessitano di terapia (circa il 6%) e sono curabili tramite metodiche standardizzate con farmaci antitubercolari e antiinfiammatori. L'uso profilattico di Isoniazide non ha mostrato vantaggi. [149,153]

Gli effetti collaterali dei chemioterapici sono nel complesso minori rispetto al BCG ma va considerata la possibilità di assorbimento con effetti sistemici in caso di alte dosi di farmaco. [128]

L'uso profilattico dopo resezione endoscopica completa in pazienti con fattori di rischio per recidiva è la più frequente indicazione d'utilizzo della chemioterapia endovesicale. Pur con i contrastanti risultati ottenuti dai chemioterapici rispetto al BCG nella prevenzione delle recidive a breve termine, scarsi sono i risultati riguardo la riduzione della progressione, in particolare nelle forme più ad alto rischio incluso il CIS dove il BCG appare, preliminarmente, dare risposte migliori [128,145].

Altro utilizzo frequente è quello terapeutico al fine di eliminare la neoplasia residua post TUR. [128]

Al fine di ottenere l'effetto, sono necessari il contatto con l'urotelio e l'assorbimento da parte della cellula in fase di mitosi.

Come detto, per i pazienti con neoplasia a basso rischio di recidiva o progressione Ta - G1 non è necessaria una terapia endovesicale [139], ma essa può essere lasciata come opzione, supportata dal razionale della prevenzione del "inseminazione" tumorale e da risultati clinici di riduzione di tasso di recidiva, fino a che non saranno disponibili ulteriori dati in letteratura; in tali casi è possibile l'utilizzo della chemioterapia endovesicale a causa della simile efficacia rispetto al BCG e dei minori effetti collaterali, anche in singola dose precocemente dopo TUR [142,149,154,155].

L'uso della chemioterapia a scopo preventivo nel lungo termine vs BCG è considerato secondo alcuni illogico in ragione del fatto che presume la presenza di cellule tumorali occulte in rapida replicazione [143]. Anche risultati della chemioterapia di mantenimento vs terapia di attacco mostrano scarsi vantaggi [128]

#### 4.2.2.3. Esiste una preparazione o un dosaggio ideale del farmaco?

Non esiste una preparazione né una concentrazione ideale del farmaco, sia esso immunoterapico che chemioterapico. Diversi fattori sono stati considerati capaci di alterare l'effetto citotossico dei farmaci chemioterapici tra i quali il peso molecolare, la lipofilia, il pH, l'osmolarità, la concentrazione e il dosaggio.

Fattori determinanti della chemioterapia topica sono la concentrazione e il tempo di permanenza [143]. A tutt'oggi il tempo di permanenza si basa su scelte empiriche (teoricamente maggiore è il tempo di esposizione, maggiore è l'efficacia citotossica, tuttavia le urine possono nel frattempo diluire il farmaco, variazioni di pH possono degradare alcuni farmaci, una concentrazione alta facilita la diffusione attraverso l'urotelio).

Walker prima e Kurth successivamente hanno confermato che più alte sono le concentrazioni del farmaco maggiore è l'effetto citotossico [156,157] e Badalament in uno studio di farmacocinetica simulato al computer ha confermato che una dose ottimizzata per paziente potrebbe offrire risultati migliori. Tali studi sono stati confermati in un trial clinico randomizzato [158,159].

Per quanto riguarda il BCG nel mondo esistono 12 ceppi utilizzati per la terapia della neoplasia vescicale superficiale, ed i dati riportati dimostrano che non ci sono sostanziali differenze in termini di effetti collaterali ed efficacia tra i vari ceppi [149]. Il BCG da forma liofilizzata deve essere diluita e ricostituita in soluzione fisiologica sterile senza aggiunta di batteriostatici nel diluente.

La dose ottimale non è ancora chiaramente definita. Molti studi suggeriscono i vantaggi, principalmente in termini di tollerabilità, della formulazione a basso dosaggio, ma anche la sostanziale equivalenza o superiorità rispetto alla dose "convenzionale" nel trattamento delle forme neoplastiche ad alto rischio di progressione e recidiva escluso il CIS [130].

Evidenze cliniche e sperimentali hanno dimostrato che le alte dosi di BCG sono associate ad una riduzione della risposta clinica a seguito principalmente di uno shock immunologico come dimostrato clinicamente da Ratliff e coll. [160-162]. D'altra parte ad un incremento

del dosaggio del BCG corrisponde un aumento dell'incidenza di effetti collaterali come per la chemioterapia.

#### 4.2.2.4. Esiste uno schema terapeutico temporale ideale?

Due sono i quesiti principali da porsi:

- 1) Quando iniziare la terapia
- 2) Per quanto tempo continuarla

Per quanto riguarda i chemioterapici è discusso se lo schema terapeutico migliore sia quello comunemente adottato, e cioè un ciclo breve seguito o meno da un mantenimento a lungo termine [163]

Per quanto riguarda invece la lunghezza dell'intervallo di attesa dopo la TUR prima della prima instillazione dati recenti indicano che un inizio precoce (per contrastare l'effetto di "inseminazione" delle cellule uroteliali maligne) della terapia con Epirubicina o dal giorno della TUR o entro due settimane riduce il tasso di recidiva [155] rispetto alla sola TUR o a trattamento prolungato [164]. Sembra che la chemioterapia precoce, riduca il rischio di recidiva principalmente per i primi due anni a distanza dalla prima TUR [155].

Per quanto riguarda il BCG lo schema di trattamento comunemente adottato ricalca quello ideato nel 1976, di una instillazione settimanale per sei settimane consecutive. Si può rendere utile il completamento o con un ulteriore ciclo oppure con una terapia di mantenimento a lungo termine fino a 3 anni con modi e tempi di somministrazione non ancora standardizzati, in tre situazioni: 1) in caso di fallimento del primo ciclo, (citologie o esame istologico positivo a 6 mesi) tale evenienza, per inciso, è un indice prognostico sfavorevole e un probabile predittore di progressione a lungo termine, 2) routinariamente, 3) dopo recidiva a lungo termine con precedente risposta al BCG [130,149].

Due studi paralleli comparativi prospettici e randomizzati disegnati con lo scopo di comparare i risultati di un trattamento precoce verso uno ritardato e quelli di un trattamento a breve termine verso quello a lungo termine hanno evidenziato [165,166]

- *che il trattamento precoce sembra essere superiore a quello ritardato e*
- *che il trattamento a lungo termine è superiore al trattamento a breve termine.*

In particolare, in uno studio EORTC si è dimostrato che il tasso di recidiva veniva diminuito di circa la metà dopo una instillazione intravesicale singola di 80 mg di epirubicina subito dopo TURV.

Per quanto riguarda il BCG uno studio SWOG ha dimostrato che una terapia di mantenimento era più efficace nel mantenere uno stato di assenza di malattia rispetto ad una assenza di trattamento di mantenimento, sia nei CIS che nei tumori papillari.

L'utilizzazione precoce, dopo TUR del BCG è al momento da giudicare a rischio per la possibilità di incremento degli effetti collaterali ed al momento è giudicato opportuno attendere almeno 15 gg dopo TUR prima di iniziare l'immunoterapia [167,168].

Regimi terapeutici più prolungati e più intensivi espongono comunque il paziente ad un maggior rischio di sviluppo di effetti collaterali.

Anche se non è definito il numero ideale di instillazioni per chemoterapici e BCG dalla letteratura emergono alcuni dati che peraltro assumono al momento carattere di suggerimen-

to mancando una forza basata sull'evidenza clinica:

Solsona e coll. [129] hanno dimostrato in uno studio ben congegnato che la somministrazione di un secondo ciclo di 8 settimane di doxorubicina e mitomicina si è dimostrato efficace in oltre il 50% dei pazienti che non avevano risposto al primo ciclo con gli stessi farmaci; questo fatto suggerisce la possibilità che a volte ciò che noi definiamo come chemoresistenza sia una semplice somministrazione di un dosaggio subottimale del farmaco. Questo stesso problema è ancora più evidente nel caso del BCG dove un prolungamento od una aggiunta dei cicli terapeutici si è dimostrato capace di ottenere una risposta positiva nel 27-60% dei pazienti sottolineando come, al momento attuale, il BCG dovrebbe essere somministrato per almeno 12 settimane prima che un paziente possa essere considerato come non-responder [148,169,170].

E' importante in ultimo considerare che l'uso di un farmaco non sembra influenzare l'utilizzazione successiva di un altro farmaco per cui pazienti che non rispondono ad un farmaco chemioterapico possono rispondere al BCG e viceversa o, come detto ad un secondo ciclo con lo stesso farmaco [171,172].

*In sintesi si può affermare che non esiste al momento uno schema terapeutico ideale ma si suggerisce quanto segue:*

- *che il trattamento precoce sembra essere superiore a quello ritardato*
- *che il trattamento a lungo termine è superiore al trattamento a breve termine*
- *che deve essere considerato l'uso sequenziale o in successione di farmaci prima di definire un paziente non responder.*
- *Il BCG appare attualmente più efficace della chemioterapia nel trattamento del CIS in termini di remissione completa [145].*

**Esiste il rischio che l'utilizzazione di un farmaco possa essere responsabile di per sé di sviluppo di una neoplasia?**

Nonostante due report pubblicati in letteratura che sottolineano questo rischio [173,174] vari studi tra cui in particolare quello di Guinan et al. [175] hanno escluso questo rischio dimostrando che l'incidenza di nuove neoplasie post BCG è simile a quella osservata nella popolazione generale.

#### **4.2.2.5. Quali pazienti sono inelegibili per una terapia intravescicale?**

Il BCG è controindicato: in pazienti a basso rischio di recidiva e progressione in cui la chemioterapia appare di prima scelta in ragione del minor tasso di effetti collaterali, in stadio =T2, nel paziente immunocompromesso, o con altre neoplasie progressive, leucemia o malattia di Hodgkin, o con tubercolosi attiva o in gravidanza o in allattamento. [143,149,154]

Non esistono specifiche controindicazioni all'uso dei vari chemioterapici. Gli effetti

collaterali dei chemioterapici sono nel complesso minori rispetto al BCG ma va considerata la possibilità di assorbimento con alte dosi di farmaco con effetti sistemici [129].

### 4.2.3. Conclusioni

Per i pazienti con neoplasia a basso rischio di recidiva o progressione Ta - G1 non è raccomandata una terapia endovesicale. Se comparata alla sola resezione transuretrale c'è infatti una riduzione del 10 % in termini di recidiva per 2 o 3 anni, e non è stato dimostrato alcun effetto su progressione tumorale o sopravvivenza a lungo termine.

Essa può essere lasciata come opzione, supportata dal razionale della prevenzione dell' "inseminazione" tumorale e da risultati clinici di riduzione di tasso di recidiva, fino a che non saranno disponibili ulteriori ed incontrovertibili dati in letteratura; in questi casi è possibile l'utilizzo della chemioterapia endovesicale a causa della simile efficacia rispetto al BCG e dei minori effetti collaterali, anche in singola dose precocemente dopo TUR [142,149,154,155].

L'efficacia della chemioterapia nei confronti delle neoplasie T1-G2 è limitata e diminuisce ulteriormente all'aumentare del grado neoplastico.

Il BCG rappresenta attualmente il farmaco di scelta per le neoplasie di stadio pT1 ben e moderatamente differenziate ed una opzione terapeutica valida, in alternativa alla cistectomia d'embleé, per le neoplasie di stadio pT1G3 poco differenziate (G3).

## 4.3. Chemioterapia endovesicale

### 4.3.1. Introduzione

La chemioterapia endovesicale nel carcinoma superficiale di vescica dovrebbe determinare la resezione di tumori inapparenti o incompletamente resecati e prevenire l'impianto delle cellule tumorali resecate (floating cells) con l'obiettivo di prevenire la recidiva e la progressione tumorale e di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza del paziente.

Il maggior problema degli studi multicentrici è la sottostadiazione e la sovrastadiazione del tumore superficiale. In una revisione patologica su 1400 pazienti con carcinoma transizionale Ta-T1, inclusi in 5 studi EORTC è stata osservata nel T1 una sottostadiazione del 53% [176].

In un'altra valutazione su 159 casi classificati come Tis si è osservata una discrepanza fra la diagnosi originale e la review centralizzata del 38% [177].

60

### 4.3.2. Efficacia

L'era della chemioterapia endovesicale inizia circa quaranta anni fa con Jones e Swinney, che dimostrarono l'efficacia del Thiotepa [178].

Da allora numerosissimi sono stati gli studi per dimostrare un vantaggio in termini di recurrence rate della chemioterapia locale rispetto alla sola TUR.

Secondo Lamm [179] che ha analizzato il risultato totale di 22 studi randomizzati di confronto fra vari farmaci e la sola TUR vi è un vantaggio (valutato come percentuale totale di recidiva dopo TUR da sola meno percentuale di recidiva dopo TUR più terapia endocavitaria) pari al 14%.

Tutti i chemioterapici utilizzati offrono in misura variabile un vantaggio rispetto alla sola TUR.

In una ampia metanalisi riportata da Pawinsky [180] su 2535 pazienti provenienti da 4 studi dell'EORTC (30751: Tiotepa, VM-26; 30791: Doxorubicina, Epodyl; 30863: Epirubicina; 30781: Piridossina orale) e da 2 del MRC (BS01: Tiotepa e BS03: Mitomicina) si è trovato un vantaggio altamente significativo della terapia adiuvante rispetto alla sola TUR

in termini di intervallo libero da recidiva ad un followup medio di 4,6 anni. Nessuna differenza statisticamente significativa si è invece osservata sia rispetto alla progressione che alla sopravvivenza totale.

Il **Thiotepa** sembrerebbe avere una efficacia sovrapponibile agli altri agenti chemioterapici.

Secondo Zincke [181] in uno studio randomizzato a tre bracci con placebo, thiotepa (60 mg./60ml.) e doxorubicina (50 mg./50 ml.) su un totale di 89 pazienti ad un follow-up di 3-4 mesi dalla TUR la percentuale di recidiva è del 71 % nel gruppo con placebo contro il 30 e 32% dei gruppi con thiotepa e doxorubicina ( $p < 0,01$  fra il primo ed i gruppi di terapia adiuvante).

Per contro l'analisi separata per i tumori di grado elevato non mostra (sempre allo stesso breve follow-up) differenza significativa rispetto alla recidiva fra placebo e terapia ( $p = 0,2$ ).

Nello studio EORTC 30782 [182] è stata dimostrata una efficacia sovrapponibile del tiotepa rispetto alla doxorubicina.

Anche come terapia di seconda linea il tiotepa sarebbe equivalente alla Mitomicina [183].

La **Mitomicina** secondo Lamm [179] determinerebbe analizzando i dati totali di sei studi un vantaggio modesto del 9%.

In un ampio studio randomizzato riportato da Tolley [184] su 397 pazienti (T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>) sarebbe vantaggiosa in modo significativo ( $p = 0,01$ ) rispetto alla sola TUR la singola somministrazione precoce di Mitomicina C (40 mg./40 ml), mentre il mantenimento della terapia con altre 4 instillazioni in un anno non aggiungerebbe vantaggio significativo ( $p = 0,5$ ): il recurrence free rate a due anni è stato del 35% nel gruppo con sola mitomicina precoce, del 39% nel gruppo con 5 totali somministrazioni di Mitomicina e del 58% nel gruppo di controllo.

In questo trial sono state documentate solo 8 progressioni: 3 nel primo e 3 nel secondo gruppo di terapia e 2 nel gruppo di controllo, naturalmente non valutabili per i piccoli numeri ed il breve follow-up.

In uno studio di Solsona [185] randomizzato su 131 carcinomi transizionali a basso rischio una singola somministrazione precoce di Mitomicina (30mg/50ml) determinerebbe riduzione statisticamente significativa solo nel primo anno rispetto al gruppo di controllo con sola TUR, ma nessun vantaggio ad un lungo followup (medio di 94 mesi).

L'**Ethoglucide** determinerebbe un vantaggio altamente significativo rispetto alla sola TUR.

Nello studio EORTC [186] su 432 pazienti (a tre bracci: con sola TUR, TUR + ethoglucide e TUR+ doxorubicina) anche con un lungo follow-up il recurrence rate per year del gruppo trattato con ethoglucide è stato dello 0,30 contro 0,68 del gruppo di controllo con sola TUR ( $p < 0,001$ ), tanto che sulla base della prima analisi intermedia la randomizzazione fu chiusa al gruppo di controllo.

In questo studio non si sono osservate differenze fra il gruppo con Ethoglucide e quello con Doxorubicina ( $p = 0,48$ ) con risultati sovrapponibili anche quando l'analisi veniva eseguita separatamente per i tumori primitivi o recidivi.

Il beneficio della terapia adiuvante (sia con ethoglucide che con doxorubicina) fu osservata anche nell'analisi separata fra T<sub>a</sub> e T<sub>1</sub>, anche se la significatività fu maggiore per i T<sub>1</sub> ( $p < 0,001$  verso  $p = 0,05$ ).

A tre anni il 48% dei pazienti trattati con doxorubicina ed il 56% di quelli con ethoglucide

erano liberi da recidiva contro il 29% del gruppo con sola TUR.

Riguardo alla progressione anche in questa analisi non si è osservata relazione fra terapia e aumento del T, analogo il risultato anche rispetto alla sopravvivenza totale ad un follow-up di 10 anni ( $p = 0,422$ ).

La **Doxorubicina** determina un vantaggio totale secondo Lamm [179] su 5 studi e 1389 pazienti del 15 % rispetto alla sola TUR mentre nello studio di Zincke [181], come già descritto, sarebbe maggiore, del 32% ( $p=0,01$ ).

Lo studio dell' EORTC 30863 [187] su 431 pazienti con tumore uroteliale Ta,T1 monofocale, sia primitivo che recidivo, di confronto fra sola TUR e una singola somministrazione di **Epirubicina** (80 mg/50 ml) entro 6 ore dalla TUR ha dimostrato un vantaggio del 12% ( $p=0.0152$ ). In questo trial il recurrence rate per year è stato di 0,17 per l'Epirubicina verso 0,32 per la sola TUR ( $p < 0,0001$ ) con un vantaggio più accentuato nel T1 (0,23 verso 0,60) rispetto al Ta (0,15 verso 0,27).

Nello studio Giapponese del Nara Uro.Oncology Research Group [188] su 129 pazienti randomizzati con Epirubicina (20 mg/ 40ml ,30 volte in due anni), ad un breve followup medio di 12 mesi si osserva un recurrence rate del 1,5% rispetto al 9,5% della sola TUR.

Okamura [189] riporta su 135 pazienti con Ta,T1 trattati con Epirubicina alla concentrazione di 1mg/ml (40 mg /40 ml entro 24 ore dalla TUR e poi 1 alla settimana per 5 settimane e 1 al mese per 11 mesi) un recurrence-free rate a 2 anni del 59,5% verso il 77,8% della sola TUR.

Anche nello studio di Melekos [190] mentre rispetto al recurrence rate la Epirubicina in confronto alla sola TUR è in grado di offrire un vantaggio statisticamente significativo (con  $p < 0,015$ ), rispetto alla progressione di stadio o grado determina un beneficio non statisticamente significativo.

In uno studio finlandese [191] su oltre 200 pazienti randomizzati in tre bracci con sola TUR, TUR più Interferone e TUR più Epirubicina (100mg/100ml subito dopo la TUR) a 2 anni si è osservata una percentuale di pazienti liberi da recidiva del 66% nel gruppo con Epirubicina rispetto al 40% della sola TUR ( $p$  inferiore a 0,001). Maggiore è la differenza a favore dell'Epirubicina nel T1 rispetto al Ta e nei tumori di alto grado, in cui si osserva una percentuale di recidiva nel gruppo trattato del 56% rispetto all'86% della sola TUR (tale differenza non risulta statisticamente significativa a causa del piccolo numero di pazienti con G3).

### 4.3.3. Tossicità

Per quanto riguarda la **tossicità** questa ad eccezione che per il Tiopepa, in cui per il basso peso molecolare vi può essere riassorbimento e tossicità sistemica con depressione midollare, è quasi esclusivamente di tipo locale in relazione alla manovra del cateterismo con infezione urinaria o secondaria alla tossicità del farmaco con sintomi da spasmo vescicale, che in parte possono essere secondari anche alla resezione endoscopica.

Dolore minzionale e pollachiuria si osservano con Epirubicina in una percentuale di casi

variabile fra il 5 ed il 23% a seconda della concentrazione di farmaco utilizzato [189,191-193]

La Doxorubicina sembra gravata da maggiore incidenza di effetti collaterali locali sino al 56% dei casi [194] anche se in due studi randomizzati ma con pochi pazienti non si è osservata in termini di tossicità locale nessuna differenza statisticamente significativa fra epirubicina e doxorubicina sia a 30 mg/30ml che a 30mg/40 ml di entrambe [195,196].

Nello studio dell'EORTC [186] la doxorubicina e l'ethoglucide avrebbero tossicità locale sovrapponibile con cistite (soprattutto batterica e meno frequentemente chimica) nel 17% dei casi.

Molto rara è la tossicità sistemica da Doxorubicina (2%- 5%) [186,194] tuttavia sono stati descritti casi di malessere generale , prurito cutaneo [165] reazione allergica[194] nausea, vomito, diarrea [186].

Anche la ethoglucide determina raramente tossicità sistemica (4%), con febbre e reazione allergica [186].

La Mitomicina ha una tossicità locale sovrapponibile all'Epirubicina con rari casi di malessere generale e reazione allergica [165,197].

Riportiamo quale “curiosità” la descrizione in letteratura di due casi di calcificazione della parete vescicale dopo somministrazione locale di mitomicina [198].

## 4.3.4. Controversie

Tutti questi studi randomizzati mostrano che la chemioterapia nel carcinoma uroteliale di vescica negli stadi Ta e ancora di più T1 riduce la percentuale di recidiva nei primi 5 anni di follow-up , mentre non sembrerebbe influenzare la progressione e la sopravvivenza totale, secondo i pochi dati disponibili al riguardo in letteratura.

Infatti molti Trials non forniscono risultati sulla progressione e sulla sopravvivenza totale sia a causa del piccolo numero di pazienti (la percentuale del Ta e T1 che va incontro a progressione anche con sola TUR è comunque basso, ) che del breve followup.

Nonostante la diffusione della chemioterapia endovesicale in numerosissimi studi randomizzati, controllati, a tutt'oggi non esiste un consenso univoco su alcuni importanti aspetti , con la conseguenza che non è ancora possibile ottenere una corretta valutazione del rapporto costi e benefici.

In particolare i vari Studi, peraltro spesso difficilmente confrontabili , non sono concordi sulla selezione dei tumori che si avvantaggerebbero maggiormente della terapia (*VEDI 4.3.5.*),

- sul tipo e dose/concentrazione del farmaco,
- sulla durata della terapia
- sull'opportunità di una terapia precoce o ritardata dopo TUR.

### 4.3.5. Indicazioni

Per quanto riguarda le indicazioni, sembra che i pazienti con basso rischio di recidiva siano quelli che ricevono un minore beneficio dalla chemioterapia endocavitaria, ma al riguardo non c'è ancora una forte evidenza. Secondo Rubben [199] non vi sarebbe alcun vantaggio nei tumori a basso rischio. Secondo Oosterlinck [187] dall'analisi dello studio EORTC 30863, nel TaG1 non vi è un vantaggio statisticamente significativo in termini di recurrence rate della terapia con Epirubicina rispetto alla sola TUR, ma invece vi sarebbe (con p inferiore a 0,0001) se si analizzano i Ta senza tener conto del Grading (recurrence rate nel Ta con Epirubicina 0,15, con sola TUR 0,27).

Secondo Shinohara [200] le antracicline rispetto alla sola TUR determinerebbero un vantaggio statisticamente significativo in termini di prevenzione della recidiva nei T1 e non nei Ta e nei tumori superiori a 3 cm.

### 4.3.6. Tipo e dose del farmaco

Per quanto riguarda l'efficacia dei singoli agenti chemioterapici sembra vi sia accordo sul fatto che le antracicline siano sovrapponibili.

Nello studio della Hokkaido University Bladder Cancer Collaborative Group su 299 pazienti randomizzato non si è osservata differenza nel nonrecurrence rate fra la Doxorubicina la Epirubicina e la Pirarubicina (tutte alla concentrazione di 1mg/ml) [200].

Shuin [196] ha ottenuto un tumor recurrence rate sovrapponibile con Doxorubicina o Epirubicina.

Nello studio più ampio su 150 pazienti della Kobe University Urological Oncological Group [195] il non recurrence rate sia ad 1 anno che a 2 dopo Epirubicina o Doxorubicina non ha mostrato differenza statisticamente significativa.

In uno studio giapponese [201] di confronto fra Epirubicina e Doxorubicina ad un lungo followup medio di oltre 3 anni non si è osservata differenza fra la percentuale di recidiva nemmeno rispetto ai differenti fattori di rischio (G, T, recidiva, dimensioni).

Calais de Silva [202] in 60 pazienti con Ta, T1 primari o recidivi randomizzati in due bracci di trattamento con Mitomicina (30mg/30ml) ed Epirubicina (50 mg/50ml) ha osservato ad un followup di 16 e 17 mesi un recurrence rate simile (0,026 verso 0,028), con tossicità locale sovrapponibile (11%).

Diverso il risultato del lavoro di Ali-El-Dein [194] su 253 pazienti randomizzati in 4 bracci (Epirubicina a 50 mg/50ml, Epirubicina a 80 mg/50 ml, Doxorubicina a 50 mg/50 ml, TUR da sola) in cui i pazienti trattati con Epirubicina hanno mostrato rispetto al gruppo con Doxorubicina un recurrence rate più basso in modo statisticamente significativo.

Nello studio EORTC 30790 condotto dal 1979 al 1983 su 443 pazienti non si è osservata differenza sia riguardo al recurrence rate che al tumor rate fra i 165 pazienti trattati con Doxorubicina (50 mg/50ml) e 156 con Epodyl (1,13 mg/50 ml) anche differenziando per tumori primitivi o recidivi, per i Ta e i T1. Rispetto alla progressione e alla sopravvivenza

invece non si è osservata una differenza significativa nei tre gruppi. Bisogna tuttavia tener conto che la valutazione statistica sulla progressione è comunque scarsamente attendibile in relazione ai piccoli numeri (64 casi totali, pari al 9% dei Ta e al 22% dei T1) [186,203].

Nello Studio EORTC 30782 [182] interrotto a causa di 7 casi di reazioni anafilattiche severe al Cisplatino, non si è osservata nessuna differenza di recurrence rate fra il Thiotepa a 30 mg/30ml, la Doxorubicina a 50 mg/30 ml e il Cisplatino a 50 mg/30ml.

Nell'ampio studio di Huland [203] su 410 pazienti valutabili non si è osservata differenza fra la terapia con Mitomicina (20 mg/20ml) o con Doxorubicina (50 mg/50ml) rispetto alla recidiva.

Anche nello studio di Zincke [183] in crossover con Thiotepa (60mg/60 ml) e Mitomicina (40 mg/40ml) non si è osservata differenza fra i due farmaci né come terapia primaria né come terapia di seconda linea.

Riguardo alla **dose del farmaco** sembra che vi sia una concentrazione "soglia" al di sopra della quale non vi sarebbe nessun beneficio, anche in considerazione del fatto che probabilmente il maggior effetto della chemioterapia endovesicale è mediato dall'azione di "stripping" sull'urotelio piuttosto che da un effetto citotossico cellulare [204].

Su 122 pazienti randomizzati a 50mg/50ml di Epirubicina verso 100 mg/50 ml dello stesso farmaco, rispetto ad una lesione marker, al tempo alla prima recidiva e al recurrence rate a due anni non si è osservata differenza significativa, mentre si è osservato un notevole incremento di sintomi da spasmo vescicale, dal 15 al 44% [204].

### 4.3.7. Tempi e durata della terapia

65

Un altro punto controverso è rappresentato dal **momento** in cui eseguire la terapia endocavitaria, subito dopo TUR (nelle prime 24 ore) o dopo 1-2 settimane.

Due studi dell' EORTC, il 30831 e il 30832 [165] rispettivamente con Mitomicina alla dose di 30mg/50ml e Doxorubicina a 50 mg/50ml non hanno osservato ad un followup di 2,75 anni nessuna differenza significativa né sull'intervallo libero da malattia né sul recurrence rate se la terapia veniva somministrata il giorno della TUR o dopo 7-15 giorni.

In questi stessi studi i pazienti venivano anche randomizzati in un gruppo in cui la terapia veniva interrotta dopo 6 mesi (per un totale di 9 instillazioni : 1 alla settimana per 4 settimane e poi 1 al mese per 5 mesi) e in un gruppo in cui veniva continuata con un mantenimento di 1 al mese per altri 6 mesi, anche in questo caso la differenza non era statisticamente significativa rispetto alla recidiva ed anche alla progressione.

In questi studi l'analisi per sottogruppi di pazienti in base ad alcuni fattori prognostici ha evidenziato che il gruppo di pazienti a prognosi migliore trattato tardivamente e senza mantenimento aveva un tasso di recidiva più elevato rispetto allo stesso gruppo di pazienti trattato precocemente e con una long term therapy. Tuttavia questo non era un obiettivo dello studio e pertanto non può essere considerata una conclusione.

Vi sono altri studi che non hanno dimostrato nessun vantaggio della **long-term therapy** rispetto alla **short-term**.

Flamm [205] ha riportato uguali risultati sia rispetto alla recidiva che alla progressione ad un follow-up di 5 anni, con sei terapie settimanali di Doxorubicina rispetto ad un programma di mantenimento mensile per due anni.

Tolley [184,206] non ha osservato differenza statisticamente significativa fra una singola somministrazione di Mitomicina e l'aggiunta di altre 4 dosi.

Okamura [164] in uno studio randomizzato su 148 pazienti non ha osservato differenza significativa nel recurrence free rate fra 6 dosi settimanali di Epirubicina verso l'aggiunta di un mantenimento con 11 mensili, nessuna differenza anche rispetto alla tossicità locale.

Anche nello studio di Huland [197] la terapia breve (per cinque mesi) con Mitomicina appare avere la stessa efficacia nel prevenire la recidiva di una terapia per lungo tempo (per tre anni).

#### *Sperimentazioni in corso:*

Al di là di pochi dati preliminari, non sono stati pubblicati studi con elevato livello di evidenza riguardo la terapia locale con più farmaci antitumorali, così come solo del tutto sperimentale è l'utilizzo di tecniche come l'EMDA (Electromotive Drug Administration) [207].

## 4.3.8. Raccomandazioni

66

- La chemioterapia endovesicale rispetto alla sola TUR è sicuramente efficace nel ridurre il tasso di recidiva dei carcinomi uroteliali di stadio Ta, T1 ad un followup di 2-3 anni, con un maggiore vantaggio per i tumori ad elevato rischio.

Non è chiaramente dimostrato se questo vantaggio si mantiene anche con follow up più lungo, soprattutto per i tumori a basso rischio

- Non si dispone con elevati livelli di evidenza, di dati sulla efficacia della chemioterapia locale rispetto alla progressione e alla sopravvivenza, a tutt'oggi sembra che la terapia endovesicale non sia in grado di modificare questi parametri.

- Molti Studi escludono il Tis fra le loro indicazioni, in altri vi sono le stesse conclusioni che per il Ta, T1.

- I farmaci utilizzati (Thiotepa, Etoposide, Doxorubicina, Mitomicina, Epirubicina) hanno efficacia sovrapponibile ma costi e forse tossicità sistemica e locale differente.

- Esiste una dose o concentrazione standard dei farmaci utilizzati al di sopra delle quali non sembra vi sia significativo vantaggio.

- Non sembra vi sia vantaggio nell'anticipare la terapia al giorno stesso della TUR rispetto a 1-2 settimane dopo, così come non sembra sia utile una chemioterapia di mantenimento protratta oltre 5-6 mesi dalla TUR.

## 4.4. Immunoterapia endovesicale

Allo stato attuale delle conoscenze la forma d'immunoterapia più efficace nel tumore superficiale della vescica è il bacillo di Calmette-Guerin (BCG).

Recentemente sono stati sviluppati altri agenti immunomodulatori per i quali gli studi preliminari hanno evidenziato risultati incoraggianti nella terapia di questo tumore.

### 4.4.1. Instillazione vescicale di Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

Il BCG è un ceppo vivo attenuato del *Mycobacterium bovis*, utilizzato come vaccino della tubercolosi. Il suo uso nella terapia del tumore non invasivo della vescica risale agli anni '70, promulgato dal lavoro di Morales del 1976 [208]. Da allora sono emerse due distinte applicazioni cliniche: trattamento del carcinoma in situ (CIS) e profilassi delle recidive e della progressione dopo asportazione completa del tumore papillare superficiale.

Data la maggiore tossicità e frequenza degli effetti collaterali del BCG rispetto ai chemioterapici classici, l'indicazione al trattamento non può prescindere da un'attenta analisi rischio-beneficio. Per ogni distinta applicazione bisogna rispettare le indicazioni al trattamento (funzione del potenziale biologico del tumore) e le controindicazioni, dettate dalle caratteristiche del paziente.

E' unanime consenso che questa terapia non trova indicazione nei pazienti con tumore superficiale della vescica a basso rischio di recidiva o progressione [209,210].

Di seguito saranno analizzate le evidenze scientifiche disponibili per ogni applicazione.

#### 4.4.1.1. Terapia del carcinoma in situ (cis)

Il CIS della vescica (lesione uroteliale piatta, di alto grado senza invasione degli strati sottostanti) è relativamente poco frequente rappresentando circa il 10% dei nuovi casi di tumore della vescica. Può presentarsi in forma isolata, diffusa o associato ad altro tumore papillare. Il comportamento clinico è eterogeneo ma nel complesso viene considerato un tumore ad alta malignità. Già nel 1992 Lamm riportava, in una revisione della letteratura, una percentuale di risposte complete del 70% verso il 48% in pazienti affetti da CIS e trattati

con BCG o chemioterapia intravesicale, rispettivamente, a fronte di una percentuale di progressione del 54% in 5 anni, in pazienti non trattati [211]. Dall'analisi degli studi con un follow-up di almeno 4 anni e con almeno 30 pazienti {*Tabella 4.4.-1*} [212-219], si evidenzia una percentuale di progressione attorno al 30%. I risultati migliori [212,219] si sono ottenuti con regimi terapeutici che comprendevano l'istituzione del mantenimento.

**Tabella 4.4.-1: Percentuali di progressione in pazienti con CIS trattati con BCG intravesicale**

Autore	Paz. N°	Percentuale di progressione	Follow-up medio (mesi)
De Jager'91 [212]	119	22	47
Harland'92 [213]	53	30	48
Ovesen'93 [214]	60	45	48
Nadler'94 [215]	32	41	74
Herr'95 [216]	49	38	120
Van Gils-Gielen'95 [217]	37	38	48
Merz'95 [218]	115	15	40
Losa'00 [219]	70	11	71
<b>TOTALE</b>	<b>525</b>	<b>30</b>	<b>62</b>

Non sono attualmente disponibili studi randomizzati specificamente disegnati per confrontare l'efficacia del BCG verso agenti chemioterapici nella terapia del CIS. Esistono pochi dati desumibili da studi randomizzati disegnati per confrontare l'efficacia del BCG verso agenti chemioterapici nella terapia/profilassi del tumore superficiale della vescica, nei quali vengono mostrati anche i dati dei casi con CIS [220-224] {*Tabella 4.4.-2*}. Dall'analisi di questi dati si evidenzia, nel complesso, una percentuale di complete risposte del 48% verso il 59% nei pazienti trattati con chemioterapia intravesicale o BCG, rispettivamente.

Per gli stessi motivi non è possibile raccomandare uno schema terapeutico piuttosto di un altro. Per analogia con quanto evidenziato da studi sull'efficacia del BCG nella profilassi del tumore superficiale della vescica (vedi paragrafo successivo), i diversi ceppi del vaccino sembrano parimenti efficaci, gli schemi con dosaggio ridotto si sono dimostrati egualmente efficaci rispetto a quelli con dosaggio pieno e gli schemi con mantenimento si sono dimostrati più efficaci di quelli senza mantenimento.

Attualmente non si può dire se la cistectomia alla prima diagnosi sia superiore al BCG con eventuale cistectomia di salvataggio nei non responder. Bisogna comunque ricordare che nemmeno la cistectomia radicale è veramente radicale, dal momento che il 10% dei pazienti operati alla prima diagnosi presenta metastasi linfonodali [225]

**Tabella 4.4. -2 Percentuali di completa risposta in pazienti con CIS trattati con BCG o chemioterapia intravesicale (studi randomizzati controllati).**

Autore	Paz. N°	Paz. con CIS N°	Trattamento	Percentuale di risposta completa	Follow-up mesi
Rintala'91 [220]	91	18	MMC vs Pasteur-BCG	58 vs 40	21
Lamm'91 [221]	262	131	DOXO vs Connaught-BCG	34 vs 70	65
Lamm'95 [222]	469	66	MMC vs Tice-BCG	46 vs 55	30
Vegt '95 [223]	437	50	MMC vs Tice-BCG vs RIVM-BCG	67 vs 74 vs 60	36
Lundholm'96 [224]	250	83	MMC vs Pasteur-BCG	33 vs 54	39
TOTALE	1509	348		48 vs 59	

Pur riconoscendo i limiti delle evidenze scientifiche disponibili, e' opinione della maggioranza degli esperti che il paziente con CIS venga trattato inizialmente con terapia intravesicale conservativa. Poiche' il CIS della vescica, come anche le forme papillari ad alto rischio descritte in seguito, presenta un rischio di invasione muscolare anche dopo terapia o profilassi intravesicale, in alcuni casi la cistectomia radicale puo' essere considerata la terapia di scelta [226-229]. Tra i fattori prognostici negativi per progressione ricordiamo soprattutto le dimensioni del tumore, la localizzazione in sede che rende difficile la resezione completa, la presenza di malattia diffusa, l'infiltrazione degli spazi linfatici e vascolari, il coinvolgimento dell'uretra prostatica.

Sebbene non esistano prove definitive della maggiore efficacia terapeutica del BCG rispetto ai chemioterapici e' opinione della maggioranza degli esperti che al paziente con CIS venga inizialmente offerto un primo ciclo di aggressione con BCG [209,230]. Nei pazienti per i quali il BCG e' controindicato puo' essere proposta la chemioterapia intravesicale, in alternativa alla cistectomia d'ambly.

Nei pazienti che non rispondono al primo ciclo di aggressione puo' essere proposto un secondo ciclo di aggressione con BCG o la chemioterapia intravesicale in alternativa alla cistectomia di salvataggio.

#### 4.4.1.2. Profilassi dei tumori papillari superficiali della vescica

Sebbene gli studi randomizzati disponibili non siano assimilabili per differenze nei ceppi di BCG utilizzati, negli schemi di trattamento, nella selezione dei pazienti e nella lunghezza del follow-up, i dati della letteratura evidenziano che il BCG riduce in modo significativo la percentuale di recidive, se paragonato alla sola TUR mediamente del 40% (7-65%). Sei su

**Tabella 4.4.-3** Percentuali di recidiva in pazienti con tumore superficiale della vescica trattati con sola TUR o con BCG adiuvante (studi randomizzati controllati).

Autore	Paz N°	Percentuale di recidiva con sola TUR	Percentuale di recidiva con BCG dopo TUR	Differenza	p
Lamm'85 [231]	57	14/27 (52)	6/30 (20)	32	<0.001
Pinsky'85 [232]	86	41/43 (95)	18/43 (42)	53	<0.001
Herr'86 [233]	49	26/26 (100)	8/23 (35)	65	<0.001
Sarosdy'89 [234]	88	16/38 (43)	10/50 (20)	23	0.24
Rubben'90 [235]	77	17/40 (42)	13/37 (35)	7	Non det.
Pagano'91 [148]	133	52/63 (83)	18/70 (26)	57	<0.001
Melekos'93 [236]	94	19/32 (59)	20/62 (32)	27	<0.02
Krege'96 [237]	224	56/122 (46)	26/102 (26)	20	0.003
TOTALE	808	241/391(65)	119/417 (28)	37	

otto studi hanno raggiunto anche la significatività statistica *{Tabella 4.4.-3}* [148,231-237].

Dall'analisi degli studi comparativi disponibili *{Tabella 4.4.-4}* [221-223,235,237-245] si evidenzia una minore incidenza di recidive nei pazienti trattati con BCG adiuvante rispetto a quelli trattati con chemioterapia adiuvante, sia in generale (32% vs 45%) che con ogni singolo agente (7% vs 42% per Thiotepa, 38% vs 63% per Doxorubicina, 38% vs 42% per Mitomicina-c). Di 13 studi comparativi 7 hanno raggiunto la significatività statistica a favore del BCG, 5 non sono risultati statisticamente significativi, ed uno mostrava risultati significativamente migliori con la mitomicina nei confronti di uno dei due ceppi di BCG utilizzati.

Per quanto riguarda la prevenzione delle progressioni nessuno studio è ancora conclusivo, soprattutto perché, a causa della bassa incidenza dell'evento progressione e della necessità di un follow-up adeguato (il tempo medio di progressione è di circa 5 anni) [146]. Inoltre la frequente necessità di ulteriori e diversi trattamenti per la comparsa di recidiva durante il follow-up rende difficile l'analisi di questo stesso evento.

Per quanto desumibile dagli studi randomizzati disponibili *{Tabella 4.4.-5}* [146,148,236,237] *{Tabella 4.4.-6}* [221-223,240,245] la progressione è meno frequente nei pazienti trattati con terapia adiuvante, rispetto a quelli trattati con sola TUR. Nulla si può invece concludere sulla superiorità di un trattamento adiuvante rispetto all'altro.

Per quanto riguarda l'applicazione intravesicale del BCG non è ancora possibile raccomandare uno schema terapeutico piuttosto di un altro. I dati della letteratura sembrano indicare che i diversi ceppi del vaccino sono parimenti efficaci, gli schemi con dosaggio ridotto sono egualmente efficaci rispetto a quelli con dosaggio pieno, gli schemi con mante-

**Tabella 4.4.-4 Percentuali di recidiva in pazienti con tumore superficiale della vescica trattati con BCG o chemioterapia adiuvante (studi randomizzati controllati).**

Autore	Paz. N°	Percentuale di recidiva con			p
		BCG	Thiotepa	Doxo- rubicina	
Brosman'82 [238]	61	0	47		<0.01
Netto'83 [239]	30	7	43		<0.01
Martinez-Pineiro'90 [240]	176	13	36	43	<0.01
MEDIA BCG VS THIOTEPA		7	42		
Lamm'91 [221]	262	63		83	<0.02
MEDIA BCG VS DOXORUBICINA		38		63	
Debruyne'88 [241]	327	30		25	NS
Juahanen'90 [242]	92	28		62	<0.01
Rubben'90 [235]	80	35		35	NS
Witjes'93 [243]	387	29 (RIVM)		26	NS
	337	34 (Tice)			NS
Lamm'95 [222]	387	40		54	0.01
Vegt'95 [223]		46 (RIVM)		43	NS
		64 (Tice)			<0.01
Krege'96 [237]	224	25		27	NS
Witjes'98 [244]	334	34		39	NS
Malmstrom'99 [245]	250	53		66	0.04
MEDIA BCG VS MITOMICINA-C		38		42	

**Tabella 4.4.-5 Percentuali di progressione in pazienti con tumore superficiale della vescica trattati con sola TUR o con BCG adiuvante (studi randomizzati controllati)**

Autore	Paz. N°	Percentuale di		p
		progressione con BCG adiuvante	progressione con TUR da sola	
Herr'88 [146]	86	28	35	<0.01
Pagano'91 [148]	133	4	17	<0.01
Melekos'93 [236]	94	6	22	0.065
Krege'96 [237]	224	4	6	0.207
MEDIA		10	20	

**Tabella 4.4.-6 Percentuali di progressione in pazienti con tumore superficiale della vescica trattati con BCG o chemioterapia adiuvante (studi randomizzati controllati)**

Autore	Paz. N°	Percentuale di progressione con			
		BCG	Thiotepa	Doxo- rubicina	Mito- micina-c
Lamm'91 [221]	262	15		37	
Martinez-Pineiro'90 [240]	176	2	4	8	
Vegt'95 [223]	437	6 (RIVM) 5 (Tice)			6
Lamm'95 [222]	469	7			10
Malmstom'99 [245]	250	16			22

nimento sono più efficaci di quelli senza mantenimento *{Tabella 4.4.-7}* [246-252].

Nel complesso si può concludere che, pur riconoscendo i limiti delle evidenze scientifiche disponibili, nel paziente con tumore superficiale della vescica a rischio intermedio sia indicato un trattamento adiuvante dopo TUR. Sebbene il BCG si sia dimostrato superiore alla chemioterapia nella prevenzione delle recidive, la mancanza della prova di una migliore efficacia nella prevenzione delle progressioni, insieme alla minore maneggevolezza del farmaco (vedi effetti collaterali e controindicazioni) ha portato, nella pratica clinica, all'uso preferenziale della chemioterapia adiuvante per questi pazienti.

Pur riconoscendo i limiti delle evidenze scientifiche disponibili, è opinione della maggioranza degli esperti che la terapia con BCG adiuvante non sia di prima scelta nel paziente con tumore superficiale della vescica a rischio intermedio [209,210].

#### 4.4.1.3. Profilassi dei tumori papillari superficiali ad alto rischio

In alcuni pazienti con tumore superficiale della vescica alcune caratteristiche della neoplasia li pongono ad alto rischio di progressione. In modo particolare lo stadio ed il grado della neoplasia (T1, G3) e la presenza CIS associato.

In questi casi la sola TUR ha dato percentuali di progressione vicine al 40% [253-255], perciò è stato proposto l'uso della terapia adiuvante in alternativa alla cistectomia radicale.

I dati degli studi clinici in pazienti affetti da T1G3 e seguiti per almeno 5 anni, mostrano risultati migliori nei pazienti trattati con terapia adiuvante rispetto a quelli trattati con sola TUR, e sopravvivenze paragonabili con quelle ottenute con la cistectomia radicale *{Tabella 4.4.-8}* [91,95,250-263].

È attualmente disponibile una sola serie randomizzata specificamente disegnata per confrontare l'efficacia del BCG verso la sola TUR nella terapia/profilassi del tumore superficiale

**Tabella 4.4.-7 Studi comparativi sull'efficacia di diversi schemi di trattamento con BCG adiuvante, nel tumore superficiale della vescica**

Autore	Studio	Pazienti	Risultati
Luftenegger'96 [246]	BCG (Pasteur) 120 mg per 6 settimane con e senza BCG percutaneo	78 pazienti senza BCG percutaneo 76 pazienti con BCG percutaneo	Nessuna differenza sulle recidive a 5 anni di follow-up (p=.61)
Kaisary'97 [247]	BCG (Glaxo) 60 mg per 6 settimane seguito da intradermo-reazione vs BCG (Pasteur) 120 mg con la stessa schedula	11 pazienti, Glaxo 10 pazienti, Pasteur seguiti per 18 mesi	Differenza non significativa nella percentuale di recidive
Martinez-Pineiro '95 [248]	BCG (Connaught) 81 mg per 6 settimane seguito da instillazioni ogni 2 settimane per 3 mesi vs 27 mg con lo stesso schema	204 pazienti con alta dose 210 pazienti con bassa dose seguiti per 18 mesi	Differenza non significativa nella percentuale di recidiva e di progressione
Pagano'95 [249]	BCG (Pasteur) 75 mg vs BCG (Pasteur) 150 mg per 6 settimane piu' mantenimento con instillazioni mensili per 2 anni	90 pazienti bassa dose 93 pazienti alta dose	Significativamente piu' lungo l'intervallo libero da malattia nel gruppo a bassa dose (p=.0009). Sovrapponibile la progressione.
Hudson'87 [250]	BCG (Pasteur) 120 mg per 6 settimane vs stessa schedula piu' mantenimento con instillazione ogni 3 mesi per 2 anni.	21 pazienti con mantenimento e 21 senza (19 pazienti in ciascun gruppo persi al follow-up o esclusi per recidiva precoce)	Differenza non significativa nella percentuale di recidive
Badalament'87 [251]	BCG (Pasteur) 120 mg per 6 settimane vs stessa schedula piu' mantenimento con instillazioni mensili per 2 anni	47 pazienti con mantenimento e 46 senza, seguiti per una media di 22 mesi	Differenza non significativa nell'intervallo libero da malattia e nella progressione
Lamm'00 [252]	BCG (Connaught) 81 mg settimanale per 6 settimane piu' mantenimento settimanale per 3 settimane a 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi	192 senza mantenimento 192 con mantenimento	Significativamente piu' lungo l'intervallo libero da malattia (p<0.0001) e l'intervallo libero da evento sfavorevole

della vescica ad alto rischio. In questa serie si evidenzia una significativa riduzione della percentuale di recidive, progressioni e morte per malattia nei pazienti trattati con BCG adiuvante rispetto a quelli trattati con sola TUR, a 5 e 10 anni, nonostante una maggiore percentuale di cistectomizzati nel gruppo di controllo (42%, mediana: 11 mesi) rispetto al

**Tabella 4.4.-8 Percentuali di progressione e sopravvivenza in pazienti con tumore superficiale della vescica T1G3 trattati con TUR da sola, BCG adiuvante, cistectomia o chemioterapia.**

Autore	Paz. N°	Percentuale di progressione	Percentuale di sopravvivenza	Follow-up (mesi)
<b>TUR</b>				
Rutt'85 [253]	430	31	64	60
Gilbert'87 [254]	25	30	72	60
Jakse'87 [95]	40	3	50	106
Malmstrom'87 [91]	29	43	66	60
Holmang'97 [255]	58	48	48	60
MEDIA		37	60	
<b>CHEMIOTERAPIA</b>				
Bono'94 [256]	128	24	78	73
Serretta'96 [257]	50	12	84	52
MEDIA		18	81	
<b>CISTECTOMIA</b>				
Bracken '81[258]	29	-	76	60
Malkowicz'90 [227]	75	-	78	60
Pagano'91 [259]	74	-	75	60
Amling'94 [228]	166	-	66	120
Freeman'95 [229]	130	-	77	120
MEDIA			74	
<b>BCG ENDOVESCICALE</b>				
Cookson '92 [260]	16	19	-	59
Baniel '98 [261]	78	8	-	56
Hurle '99 [262]	51	17	86	85
Herr '97 [263]	18	52	69	180
MEDIA		24	77	

gruppo trattato (26%, mediana:36 mesi) [146,216]. La valutazione a 15 anni non conferma quanto precedentemente osservato [264]. La maggior parte dei pazienti del gruppo di controllo avendo avuto piu' eventi nei primi 10 anni ha subito necessariamente dei trattamenti (BCG, chemioterapia, cistectomia) qualitativamente e quantitativamente diversi rispetto al gruppo trattato con BCG, e questo impedisce una corretta valutazione. In questa serie, inoltre, il trattamento con BCG non prevedeva l'istituzione del mantenimento. Alla luce dei

piu' recenti lavori sembra che il mantenimento, mantenendo la stimolazione del sistema immunologico del paziente, prolunghi la protezione sull'urotelio [252,265,266].

Non esistono invece studi randomizzati disegnati per confrontare l'efficacia della chemioterapia intravesicale verso la sola TUR o verso il BCG adiuvante, in questi pazienti.

Pur riconoscendo i limiti delle evidenze scientifiche disponibili, e' opinione della maggioranza degli esperti che il paziente con tumore superficiale della vescica ad alto rischio venga trattato inizialmente con terapia intravesicale conservativa. Poiche' il rischio di invasione muscolare e' sempre presente, anche dopo terapia o profilassi intravesicale, in alcuni casi la cistectomia d'amble puo' essere considerata la terapia di scelta [226-229]. Tra i fattori prognostici negativi per progressione ricordiamo soprattutto le dimensioni del tumore, la localizzazione in sede che rende difficile la resezione completa, la presenza di malattia diffusa, l'infiltrazione degli spazi linfatici e vascolari, il coinvolgimento dell'uretra prostatica, la coesistenza di CIS.

Sebbene non esistano prove definitive della maggiore efficacia terapeutica del BCG rispetto ad altri chemioterapici e' opinione della maggioranza degli esperti che al paziente con tumore superficiale della vescica ad alto rischio venga inizialmente offerto un primo ciclo di aggressione con BCG [209,210,267]. Nei pazienti per i quali il BCG e' controindicato puo' essere proposta la chemioterapia intravesicale, in alternativa alla cistectomia d'amble.

Nei pazienti con recidiva della malattia dopo iniziale trattamento e' indicato il ricorso alla cistectomia radicale.

#### 4.4.1.4. Effetti collaterali e controindicazioni

Dall'analisi degli studi sull'uso del BCG nel tumore superficiale della vescica nei quali sono riportati i dati di incidenza degli effetti collaterali, un recente pannello di esperti [226,268-270] ha riportato la stima della probabilita' di sviluppare complicanze per i pazienti trattati con BCG *{Tab 4.4.-9}*.

La maggior parte dei pazienti ha manifestato sintomi locali vescicali (disuria, urgenza e frequenza minzionale, ematuria), sostanzialmente legati alla ricercata immunostimolazione.

Frequenti sono anche sintomi generali come febbre, malessere generale e sintomatologia simil-influenzale. Gli effetti sistemici piu' severi (disseminazione sistemica con sepsi) si sono verificati in un 5% dei pazienti trattati. I casi piu' gravi che hanno portato a morte il paziente (7 casi descritti in letteratura) sono stati sempre attribuiti ad errori nella somministrazione del farmaco (somministrazione immediatamente dopo TUR o dopo recente storia di trauma uretrale) [268].

Il rispetto delle indicazioni e controindicazioni mediche *{Tabella 4.4.-10}*, l'uso degli schemi a dosaggio basso ormai dimostratisi efficaci, la scrupolosa attenzione alle precauzioni durante la somministrazione del vaccino e l'associazione di alcuni farmaci sintomatici possono diminuire l'importanza e la frequenza degli effetti collaterali e soprattutto prevenire l'insorgenza degli effetti sistemici piu' severi [269,270].

**Tabella 4.4. -9 Stima della probabilita' di complicanze del trattamento con BCG intravesicale adiuvante nel tumore superficiale della vescica  
(mediana degli studi analizzati ,con l'intervallo di confidenza al 95%, per ogni complicanza).**

COMPLICANZE	Stima della probabilita' (%)	95% CI (%)
<b>SINTOMI VESCICALI LOCALI</b>		
Disuria	75	64-84
Urgenza	65	52-77
Frequenza/Nicturia	63	48-76
Ematuria	29	22-36
19	13-26	Cistite batterica
7-18	Incontinenza	12
Contrattura vescicale	4	3-6
Altri	3	2-5
16	12-20	
<b>SINTOMI SISTEMICI</b>		
Febbre/brividi	27	22-32
Sintomi simil-influenzali	24	18-31
Nausea/vomito	9	6-14
Rush cutaneo	6	3-10
Artralgie	5	
5	1-13	
Epididimite/prostatite/uretrite	5	4-8
Disseminazione sistemica	4	2-5
Alterazioni epatiche	2	0.6-5
Polmonite	1	0.2-3
<b>TRATTAMENTO INCOMPLETO</b>	8	5-10
<b>TRATTAMENTO INTERROTTO</b>	7	5-11

## 4.4.2. Altri Agenti Immunomodulatori

Altri agenti immunomodulatori sono stati sperimentati nella terapia/profilassi del tumore superficiale della vescica.

**Tabella 4.4.-10. Controindicazioni definitive e temporanee per l'uso del BCG nel tumore superficiale della vescica.**

CONTROINDICAZIONI DEFINITIVE	CONTROINDICAZIONI TEMPORANEE
Condizioni di immunodepressione	Febbre di origine sconosciuta, fino alla diagnosi e cura della causa
Altra neoplasia maligna concomitante	Infezione sistemica, fino alla guarigione
Tubercolosi attiva	Infezione delle vie urinarie
Gravidanza ed allattamento	Cistite interstiziale
	Recente cistoscopia traumatica
	Recente cateterizzazione uretrale
	Recente resezione transuretrale

Gli Interferoni sono potenti modificatori della risposta immunologica ed hanno proprietà antiproliferative, antiangiogeniche ed immunostimolatorie.

In alcuni studi clinici l'interferone alfa 2b si è dimostrato efficace nel trattamento del CIS [271] mentre nella profilassi del tumore superficiale della vescica gli interferoni non sembrano efficaci come il BCG [272]. Gli effetti collaterali sembrano invece minimi.

Tra le citochine quella per la quale esiste maggiore evidenza di attività nel tumore superficiale della vescica è l'interleuchina 12 [273-277].

La Keyhole-limpet hemocyanin (KLH) è un pigmento respiratorio del mollusco marino *Megathura cranulata*, altamente antigenico, usato come stimolatore non specifico dell'immunità ritardata, che è stato impiegato anche nelle neoplasie vescicali superficiali. Alcuni autori hanno riportato una maggiore efficacia rispetto alla Mitomicina-c nella prevenzione delle recidive [278], mentre altri riportano un'efficacia sovrapponibile all'etoglucide [279]. Manca tuttavia qualsiasi confronto con il BCG.

La Bromopirimina è un pirimidone ad attività immunomodulatoria per l'effetto di induzione sull'interferone endogeno, a somministrazione orale. Gli studi preliminari hanno dimostrato una certa attività nella terapia del CIS a fronte di rari e non significativi effetti collaterali [280], mentre mancano studi nella profilassi del tumore papillare superficiale.

Non esistono a tutt'oggi studi sufficienti per trarre indicazioni sull'uso di questi farmaci immunomodulatori nella terapia/profilassi del tumore superficiale della vescica, e queste applicazioni sono da considerarsi ancora sperimentali.

### 4.4.3 Terapie Alternative

La Terapia Fotodinamica combina una sostanza fotosensibilizzante (sodio porfimerico, acido 5-amino levulinico) con l'azione attivante della luce (luce laser rossa, luce ultravioletta) per ottenere un effetto di distruzione cellulare mirata.

Gli studi iniziali hanno riportato effetti incoraggianti nella terapia del tumore superficiale della vescica, soprattutto in casi resistenti agli altri trattamenti a fronte però di significativi effetti collaterali (sensibilizzazione cutanea, sintomatologia irritativa vescicale severa, contrattura vescicale severa) [281-288]. La ricerca è volta all'identificazione di sostanze più selettive per le cellule tumorali e con minore tossicità.

Alcune sostanze d'uso alimentare (vitamina A, B6, C ed E, alium sativum, lactobacillum casei) hanno dimostrato una certa attività nei tumori solidi per cui sono state studiate anche in relazione al tumore superficiale della vescica [289-293]. Gli studi in questo campo sono molto limitati nel numero e non si possono trarre indicazioni utili per il trattamento.

## 4.5. Radioterapia

### 4.5.1. Introduzione

Con l'affinamento delle tecniche chirurgiche e con la riconosciuta difficoltà da parte della radioterapia da sola di ottenere il controllo locale di malattia [294], l'impatto della RT nel trattamento radicale del Carcinoma vescicale si è andato progressivamente riducendo fino ad assumere, almeno nella malattia superficiale, un ruolo esclusivamente aneddótico. Le versioni più recenti delle Raccomandazioni dell' NCI statunitense [295] non menzionano nemmeno la radioterapia transcutanea tra le alternative proponibili nella malattia Tis o Ta (stadio 0, TNM) e citano unicamente la brachiterapia interstiziale (eventualmente associata alla più classica RT esterna) nell'ambito delle opzioni terapeutiche per il Carcinoma vescicale T1 (stadio I, TNM). Anche l'utilizzo della RT transcutanea con finalità neo-adiuvante alla chirurgia, indagato in studi randomizzati per la verità non troppo recenti [296], ma che comprendevano anche pazienti T1, non si è rivelato di particolare interesse non ottenendo risultati superiori alla sola cistectomia radicale.

E' pur vero però che le percentuali di progressione locale della malattia superficiale riportate da Holmang e Coll, dopo sole terapie endovesicali che, a 20 anni dal trattamento, riguarderebbero almeno l' 80% dei pazienti [297], pongono la questione di quale sia la migliore terapia per il recupero di tali recidive in una popolazione di pazienti che non è sempre quella ideale per un approccio chirurgico aggressivo, o che, per scelta personale, lo rifiuta.

### 4.5.2. Stato dell'Arte

La letteratura recente è povera di studi clinici particolarmente significativi che analizzino nello specifico casistiche di pazienti affetti da Carcinomi vescicali superficiali trattati con sola radioterapia. I risultati pubblicati si riferiscono o a serie "storiche" provenienti da centri anglosassoni, magari consistenti da un punto di vista numerico ma risalenti alla fine degli anni 80 o a revisioni di esperienze monoistituzionali dalle quali non è sempre facile estrapolare i dati relativi alla patologia in oggetto [298-301]. Diverso è il caso della radioterapia interstiziale, metodica in uso, con un certo successo, presso istituzioni olandesi, francesi ed inglesi: sono infatti disponibili casistiche sicuramente più recenti e ottimamente analizzate, ma è questa una realtà piuttosto lontana dall' esperienza italiana e che quindi non verrà ulteriormente

approfondita in questa sede [ 302,303].

Non è mai stato pubblicato alcuno studio clinico randomizzato sul trattamento del tumore vescicale superficiale che contemplasse, tra le modalità indagate, una qualunque forma di radioterapia. Per i tumori T1 (che nelle casistiche cumulative costituiscono il 9 - 27 % del totale), la sopravvivenza cruda a 5 anni dopo sola radioterapia transcutanea si attesta attorno al 35 - 71 % [304] : questa consistente variabilità riflette differenze significative in termini di strategie di trattamento ( ad es. pazienti consecutivi avviati a radioterapia radicale per scelta istituzionale, o solo perché non ritenuti candidabili a cistectomia) od anche bias di selezione della casistica (trattamento radiante riservato ai soli T1 ad alto rischio, plurirecidivati o multipli). Per altro, e questa è considerazione sempre valida quando si analizzino casistiche di radioterapia radicale, anche per la neoplasia vescicale occorre ricordare i limiti della stadiazione clinica che sono responsabili di understaging non trascurabile con ovvie ripercussioni sui risultati.

Dal materiale pubblicato relativo all'impatto di vari fattori prognostici studiati, non è facile estrapolare quanto può essere valido nella sola malattia superficiale: oltre al performance status, sempre significativamente correlato con la sopravvivenza quando analizzato [296,305], pare accertato che solo il livello pre-trattamento dell' emoglobina, e la risposta alla RT (pur con le differenti modalità di rilevazione che non sempre comprendono la conferma istologica) si dimostrano fattori prognostici statisticamente significativi sia in analisi uni- che multivariate [300,301] . Non è dimostrata l'esistenza di una correlazione tra dose erogata (comunque prescritta e riportata nei vari studi), e risposta alla radioterapia, anche se almeno due serie riferiscono outcome inferiori in analisi multivariata per dosi inferiori a 57,5 - 60 Gy [301] .

Non esistono studi che abbiano indagato l'impatto sulla sopravvivenza, o sull'incidenza delle complicanze, di fattori quali i volumi di trattamento (sola vescica versus volume pelvico comprendente i linfonodi di primo drenaggio seguito da sovradosi sulla vescica), la tecnica utilizzata (convenzionale versus 3D conformal-RT), l'uso di radiosensibilizzanti.

### 4.5.3. Indicazioni

La radioterapia transcutanea non può essere annoverata tra le opzioni terapeutiche proponibili in prima istanza nella malattia superficiale. L'età media piuttosto elevata dei pazienti che ammalano di carcinoma della vescica, la frequente associazione con patologie collaterali importanti che controindicano la soluzione chirurgica e, talvolta, la espressa volontà del paziente fanno però sì che non raramente giungano al radioterapista pazienti portatori di malattia superficiale che possono giovare di trattamenti fino a dosi di radicalità. Per questo sottogruppo di pazienti le raccomandazioni che emergono dalla letteratura non derivano da evidenze prodotte da studi randomizzati ma unicamente dall'analisi di serie retrospettive peraltro numericamente consistenti ma piuttosto datate: non è dimostrata una chiara superiorità di frazionamenti non-convenzionali della dose (= iperfrazionamenti o frazionamenti accelerati) rispetto allo standard di 2 Gy frazione/die; dosi inferiori ai 60 Gy non paiono adeguate ma non esistono studi che abbiano indagato protocolli di dose escalation; non vi sono elementi che indichino che l'irradiazione di volumi che comprendano i linfonodi pelvici possano migliorare i risultati e, infine, tecniche alternative alla radioterapia transcutanea, quali la brachiterapia interstiziale, non hanno avuto in Italia il seguito ottenuto altrove in Europa.

## 4.6. Chemioterapia sistemica

Sono state fatte in passato esperienze con vari farmaci per quanto riguarda la chemioterapia sistemica del carcinoma vescicale superficiale e soprattutto per il carcinoma in situ.

Per controllare la malattia sono stati usati il methotrexate (Hall e Heath, 1981), la ciclofosfamide (England e coll., 1981; Jenkins e coll., 1988) e il cisplatino (Needles e coll., 1982).

Gli effetti collaterali di questi farmaci, confrontati con la scarsa efficacia su una malattia non invasiva, hanno scoraggiato l'uso della chemioterapia sistemica nella maggior parte dei pazienti affetti da carcinoma vescicale superficiale.

Va considerata, infine, la mancanza di efficacia della terapia sistemica nel carcinoma in situ. [306,307]

## 4.7. Cistectomia

La cistectomia radicale è la terapia gold standard del carcinoma vescicale avanzato (categoria T2 o superiore). La terapia endoscopica e la preservazione d'organo sono invece la terapia tradizionale del carcinoma vescicale superficiale (categorie Ta, T1, Tis). Esistono però delle condizioni in cui, pur in presenza di un tumore superficiale, il trattamento endoscopico ed una eventuale terapia endovesicale adiuvante, non consentono la completa eradicazione del tumore. E' anche possibile che un tumore, seppur superficiale, si accompagni ad un alto rischio di progressione (neoplasia T1 G3 multipla, o Tis diffuso all'uretra prostatica).

Un caso diverso è invece rappresentato dal carcinoma vescicale superficiale che non presenta un elevato rischio di progressione, è completamente asportabile dall'intervento endoscopico, ma mantiene un elevato tasso di recidiva malgrado ripetuti cicli di profilassi endovesicale con antitumorali o immunoterapici. In tali casi i ripetuti trattamenti endoscopici e le successive terapie endovesicali possono compromettere a tal punto la funzionalità vescicale da alterare profondamente la qualità di vita del paziente. E' il caso, per quanto raro, in cui la cistectomia con sostituzione ortotopica migliora la qualità di vita del paziente rispetto alla preservazione dell'organo.

Rimangono ancora numerosi aspetti oggetto di acceso dibattito a proposito dei tumori vescicali superficiali che, malgrado gravati da un rischio di progressione clinicamente significativo, possono essere oggetto di un primo approccio conservativo. Quale è il momento più indicato per eseguire la cistectomia? Deve essere effettuata al momento della prima diagnosi o deve essere effettuata al momento della recidiva dopo un tentativo di trattamento conservativo? Non esistono ad oggi studi randomizzati e di potenza statistica adeguata per poter rispondere a questo quesito. La decisione rimane perciò affidata all'urologo che deve saper valutare i fattori di rischio propri del tumore in rapporto al singolo paziente. Bisogna tener in debita considerazione, infatti, anche la disponibilità geografica e psichica del paziente ad eseguire terapie e controlli che richiedono un dispendio non indifferente in termini di tempo e di energie.

La possibilità di poter creare una neovesica ortotopica, evitando perciò una derivazione urinaria esterna, ha reso molto più accettabile per il paziente l'intervento di cistectomia radicale. Oggi la mortalità perioperatoria della cistectomia è ridotta all'1% e non deve essere un fattore limitante il ricorso all'intervento chirurgico.

Ciò malgrado, occorre considerare che il funzionamento di una neovesica ortotopica, qualsiasi sia la tecnica adottata, non può essere paragonato a quello di una vescica normale. La qualità di vita del paziente è verosimilmente migliore se si riesce a preservare la vescica, ma ciò a condizione che si garantisca una pari sopravvivenza e una adeguata funzionalità dell'organo.

In pazienti con carcinoma vescicale superficiale, ad alto rischio di progressione, la cistectomia radicale effettuata al momento della prima diagnosi è sicuramente seguita da una prolungata

sopravvivenza libera da malattia. Di contro, alcune casistiche riportano dopo TUR una percentuale di progressione del carcinoma vescicale di categoria T1G3 pari a circa il 30% [95,199] ed una sopravvivenza a 5 anni pari a circa il 50-60%. Anche più recentemente, Mulders e coll [308] riportano dopo sola TUR in 48 pazienti con carcinoma vescicale T1G3 il 27% di progressioni a 5 anni. Nelle casistiche dell'ultimo ventennio viene riportata invece con la cistectomia, nella stessa categoria di pazienti, una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 75 ed il 90% [227,228,309]. Nei pazienti con tumori di categoria T1 e di maggiori dimensioni bisogna considerare la possibilità che un intervento endoscopico non sia completo e che venga lasciato un tumore residuo. Dopo TUR di carcinomi di categoria T1, viene riscontrato tumore residuo, ad una successiva TUR, in circa il 15-20% dei casi [310,311] e se viene invece effettuata una cistectomia tale percentuale può salire sino al 60% [309]. Freeman e coll. [312] in uno studio retrospettivo su 182 pazienti con carcinoma a cellule transizionali della vescica di categoria Ta, Tis o T1, sottoposti a cistectomia alla prima diagnosi, ha dimostrato una sottostadiazione clinica nel 34% dei casi e l'estensione del tumore al grasso perivescicale nella metà di quest'ultimi. La sopravvivenza libera da tumore a 2, 5 e 10 anni è risultata rispettivamente del 90%, 83% e 77%. Lo studio, per quanto rilevante, non è randomizzato e si riferisce verosimilmente ad una casistica selezionata e pertanto non è utile per dimostrare un vantaggio di sopravvivenza dalla cistectomia precoce.

Pochi dubbi però sussistono che la cistectomia garantisca una più bassa percentuale di progressione nei confronti del trattamento conservativo in categorie di pazienti ad alto rischio.

Di contro, il ruolo della terapia endovesicale, sia essa chemioterapia o immunoterapia, nel prevenire la progressione e nel prolungare la sopravvivenza in pazienti con tumore vescicale superficiale ad alto rischio non è suffragato da alcuno studio randomizzato sufficientemente ampio.

Le esperienze in letteratura con pazienti definiti ad alto rischio sono scarse e condotte su casistiche limitate. La percentuale di pazienti ad alto rischio introdotti in studi randomizzati e controllati è troppo bassa per consentire di trarre conclusioni definitive sulla efficacia della immunoterapia e della chemioterapia endovesicale in questa categoria di pazienti. Solo il 6.7% di 535 pazienti introdotti dal gruppo urologico dell'EORTC negli studi randomizzati 30782 (thiotepa vs doxorubicina vs cisplatino) e 30790 (etoglucide vs doxorubicina vs sola TUR) era da considerare ad alto rischio [76]. Allo stesso modo solo 18 (4.7%) su 419 pazienti introdotti in uno studio randomizzato condotto da Huland e coll [197] presentavano uroteliomi di grado G3.

Alcuni Autori riconoscono un minor rischio nei tumori T1G3 singoli, soprattutto se in assenza di carcinoma in situ sincrono o asincrono, per i quali riservano un trattamento conservativo con immunoterapia o chemioterapia endovesicale adiuvante dopo TUR riservandosi la cistectomia alla recidiva o la cistectomia d'emblea per le forme multifocali. [257,313-315].

La mancata risposta al BCG è ritenuta, nei pazienti ad alto rischio un fattore prognostico negativo in termini di progressione e sopravvivenza e per la maggioranza degli Autori ciò impone il ricorso alla cistectomia radicale senza ulteriori indugi. Herr e coll [316] in un'analisi multivariata condotta su 221 pazienti con carcinoma vescicale superficiale hanno dimostrato come per i tumori di categoria T1 la recidiva a 3 o 6 mesi dopo BCG, anch'essa di categoria T1, rappresenti un importante fattore prognostico negativo in termini di progressione che

deve imporre il ricorso alla cistectomia. I pazienti che a 3-6 mesi presentino invece tumori superficiali di altra categoria (Ta, Tis) possono anche essere mantenuti, secondo gli Autori, in terapia conservativa per almeno due anni. Nel triennio successivo il rischio di infiltrazione muscolare aumenterà progressivamente dal 10% al 30%. Anche la recidiva prostatica deve essere considerata elemento che pregiudica la prognosi di questi pazienti e deve suggerire una cistectomia in tempi brevi. Malkowicz e coll. nel 1990 [310] e Hudson e al [103] nel 1995 riportano una sopravvivenza a 5 anni dell'85% nel Tis, del 78% nel Tis associato a carcinoma T1 e dell'87% nel Tis associato a tumori selezionati di stadio T2, in pazienti inizialmente trattati con ripetuti interventi endoscopici e chemio o immunoterapia endovesicale e, successivamente, sottoposti a cistectomia.

Dalbagni e coll [317], recentemente, non hanno rilevato alcuna differenza di sopravvivenza dopo cistectomia tra le categorie pT0, pTa e pTis e nessuna differenza di follow-up tra i pazienti sottoposti in precedenza a BCG e quelli sottoposti d'emblea a cistectomia. Gli stessi Autori però enfatizzano come il 75% dei tumori clinicamente superficiali presentasse un tumore residuo dopo TUR ed il 40% dei pazienti trattati con BCG presentasse malattia extravesicale al momento della cistectomia.

La persistenza dopo BCG del carcinoma in situ al controllo a 3 mesi non per tutti implica necessariamente il ricorso alla cistectomia [318]. Lamm [145] riporta un incremento di risposta dal 58% al 69% ad un ulteriore controllo dopo 3 mesi senza alcuna terapia aggiuntiva ed un incremento dal 55% all'84% con il supplemento di 3 instillazioni di BCG a ritmo settimanale [317,318]. Orsola e coll [319] suggeriscono che il Tis possa essere distinto a basso e ad alto rischio in relazione alla risposta a 6 mesi e che nei non-responders, per l'elevato rischio di progressione, sia indicata senza ulteriori indugi la cistectomia.

In conclusione, quali sono i pazienti con carcinoma vescicale superficiale (Ta, T1, Tis) da considerare a rischio di progressione ed ai quali suggerire una cistectomia? In relazione a quanto detto le condizioni in cui una cistectomia trova indicazione sono le seguenti:

1. Pazienti con carcinoma T1G3 primitivo ma associato a Tis o ad altri fattori di rischio (molteplicità, dimensioni)
2. Pazienti con esteso coinvolgimento uretrale o con infiltrazione del parenchima prostatico
3. Pazienti con carcinoma vescicale superficiale non eradicabile endoscopicamente per la notevole estensione
4. Pazienti con uroteliomi ad alto tasso di recidiva dopo ripetuti cicli di chemioterapia e immunoterapia con BCG endovesicali e con inadeguata funzionalità vescicale residua
5. Pazienti con carcinoma di categoria T1 G3 recidivante a 3 – 6 mesi dopo BCG
6. Pazienti con Tis resistente a due cicli di BCG o diffuso all'uretra prostatica





# 5. FOLLOW UP



## 5.1. Introduzione

La biologia del TCC di basso stadio e grado (TaG1) sembra essere rimasta stabile negli anni. E altrettanto costante è rimasto il programma di follow-up [320]

Nel 1973 Green e coll [321]. riportarono che il 73% dei pazienti affetti da TCC di basso stadio e grado andavano incontro ad una recidiva e che un 10% di essi progredivano in un intervallo di tempo di 8 anni. Simili risultati sono stati riportati successivamente da diversi altri gruppi [130,131]

Circa 30 anni dopo, Leblanc. [322] in uno studio su 152 pazienti affetti da TCC TaG1 e seguiti per una media di 76 mesi, ha riportato che su una percentuale di recidiva totale del 55%, il 14% di recidive venivano registrate più di 60 mesi dopo la prima neoplasia, mettendo in evidenza che anche nelle neoplasie TaG1 permane il rischio di recidiva anche dopo 5 anni.

Diverso è il comportamento in termini di recidività e di progressione a seconda dello stadio, del grado e della molteplicità della neoplasia. Più precisamente, la maggior parte delle recidive avviene entro un anno mentre la progressione avviene in media a due anni dalla diagnosi. Circa il 4% dei Ta, il 30% dei T1 (56% se T1 recidivo e 46% se multiplo [130], il 2% dei GI, l'11% dei GII, il 45% dei GIII, l'8% dei tumori senza anomalie associate vs il 30-50% dei tumori con associato CIS, il 4% dei Ta GI e il 40-70% dei T1 GIII va in progressione ed un alto tasso di progressione incide negativamente sulla sopravvivenza; in media il 22% dei T1 GII e il 50% dei T1 GIII muore entro 10 anni [77,141,323,324].

Una recidiva di neoplasia vescicale non sempre produce ematuria e nel 20% la progressione è silente dal punto di vista sintomatologico

**Ciò implica la assoluta necessità di un follow-up di una neoplasia vescicale superficiale**

## 5.2. La cistoscopia

Il programma di follow-up tradizionale per pazienti con carcinoma transizionale della vescica si basa su cistoscopie seriali (ogni 3 mesi per 2 anni, poi ogni sei mesi per due anni e infine annualmente) e, molto spesso su contemporanee citologie urinarie. Ogni recidiva fa ripartire il ciclo [320,325] Tale schema è empirico e non basato su motivati presupposti scientifici ma è universalmente accettato. L'unico razionale su cui si basa è che un mancato trattamento precoce comporta una possibile progressione del cancro vescicale che a sua volta risulta in una possibile metastatizzazione e nella morte del paziente, mentre il trattamento della recidiva potrebbe ritardare la progressione. L'introduzione di nuove tecniche diagnostiche non ha modificato il suo ruolo primario nel follow-up. La cistoscopia resta l'esame più importante per controllare nel tempo una neoplasia vescicale superficiale perché ancora presenta una specificità ed una sensibilità superiore a quelle degli altri esami proposti [326].

**Il periodo di tempo** durante il quale il paziente deve restare sotto controllo cistoscopico **non è definito**. Anche se prima della diffusione dell'uso della profilassi antineoplastica endovesicale raramente veniva riportata una recidiva di TCC dopo cinque anni, attualmente esistono diverse segnalazioni di recidive tardive (oltre i 5 anni) sia nelle neoplasie a rischio intermedio o elevato [327-330] che nelle neoplasie considerate a basso rischio Ta/1-G1 [131].

**Ciò implica la necessità di un controllo cistoscopico per tutta la vita.**

E' peraltro auspicabile una ottimizzazione dei tempi di esecuzione di una cistoscopia in relazione ad una possibile suddivisione dei pazienti in gruppi di rischio [330-332]. Attualmente però non esistono parametri che assicurino che modificare il timing dei controlli possa essere sicuro. Infatti gli studi che propugnano un allungamento dei tempi di follow-up o la sua interruzione dopo i 5 anni presentano bias severi legati per gran parte ad una selezione molto accurata dei pazienti (per esempio assenza di fattori di rischio come grado inferiore a II e di recidiva precoce etc. [333-335]).

In questi ultimi pazienti, definiti come a basso rischio di recidiva, pur mantenendo la necessità di un follow-up a vita, si potrebbe ridurre la frequenza delle cistoscopie previo consenso informato circa rischi e benefici.

Attualmente i fattori di rischio più importanti sono i parametri clinici ed istopatologici quali grado II,III, associazione di CIS, multicentricità ed elevata recidività [137,138,264,336]. In particolare TCC di stadio Ta-T1 con grado compreso tra 2 e 3 (alto grado), carcinoma in situ associato, comportano un elevato rischio di recidiva e progressione per cui il follow-up deve essere molto stretto e non è accettabile alcuna modifica al timing suddetto. Anche la presenza di 10 o più recidive comportano un elevato rischio di cancro metastatico e di morte per K vescica.

E' ipotizzabile ridurre la frequenza delle cistoscopie (ogni anno) nei pazienti affetti da TCC Ta G1 singolo, papillare, non recidivo dopo un anno

La cistoscopia resta un'indagine ambulatoriale, da eseguirsi in semplice anestesia locale dell'uretra. E' raccomandabile l'utilizzazione di un cistoscopio flessibile che permette un maggior comfort al paziente anche se alcuni suggeriscono di avere sempre presente nell'armamentario anche un cistoscopio rigido che continua a vantare una accuratezza diagnostica superiore fino a che non si diventa padroni dell'uso del flessibile [337],

La cistoscopia è comunque un 'esame invasivo ed è responsabile di infezione delle vie urinarie nel 15% dei pazienti, di disuria nel 59%, di urgenza minzionale nel 41% ed ematuria nel 30% dei casi [338].

## 5.3. La Citologia urinaria

Come detto il gold standard tradizionalmente accettato del follow-up del TCC è rappresentato dalla cistoscopia; molto spesso si associa una citologia urinaria ad ogni controllo cistoscopico del paziente.

Si sottolinea peraltro che l'esame citologico del sedimento urinario, pur disponibile da più di un secolo [339] e anche se usato in maniera estensiva da più di 50 anni [340], ha delle specifiche limitazioni: innanzitutto a differenza del sistema Bethesda [341], per la citologia cervicale e vaginale non esiste un sistema standard per riportare i risultati della citologia urinaria. La preparazione di un campione per citologia urinaria varia da laboratorio a laboratorio [342], l'interpretazione è comunque soggettiva e altamente dipendente dall'esperienza e dalla formazione del patologo [343], e può essere modificata da trattamenti intravesicali [344,345]. Inoltre la citologia dipende dalla morfologia cellulare e questo rende più difficile identificare le neoplasie di basso grado. In particolare la sensibilità per i tumori di grado 1 è compresa tra il 20 ed il 60% [346,347] mentre la sensibilità supera l'80% e la specificità il 90% nei tumori di alto grado [342,343].

La citologia urinaria facilita la diagnosi di lesioni di alto grado o di neoplasie delle alte vie ma non sostituisce la cistoscopia. La citologia urinaria positiva è virtualmente diagnostica di neoplasia uroteliale, pur con i limiti suddetti, mentre una citologia urinaria negativa non è discriminante di assenza di neoplasia [345,348,349].

La cosiddetta citologia urinaria indeterminata (altrimenti detta atipica o costituita da cellule atipiche di significato indeterminato o sospetta) può suggerire una neoplasia o essere la conseguenza di numerose forme non neoplastiche [350-353], ma resta di incerto significato. Dalla letteratura emerge comunque la necessità di uno stretto follow-up in presenza di citologia indeterminata quando emergono fattori di rischio come pregressa storia di neoplasia vescicale o storia di tabagismo o episodi di ematuria anche in assenza di un riscontro successivo di neoplasia [353].

In conclusione la citologia urinaria può essere sempre eseguita in concomitanza del controllo cistoscopico ma va ritenuta una metodica complementare alla cistoscopia che resta il gold standard. Attualmente si rivela particolarmente utile nel follow-up di lesioni di alto grado o di neoplasie delle alte vie urinarie.

Tra le raccomandazioni da fare si ricorda:

- L'esame citologico delle urine richiede esperienza, specie nei casi di neoplasie di basso grado
- La maniera ottimale per poterla effettuare è su campioni appena effettuati raccolti a random
- L'esame ottenuto su tre campioni offre maggiori possibilità di individuare una neoplasia
- Campioni ottenuti da cateterismo o con lavaggi vescicali forniscono un numero maggiore di cellule che sono anche meglio conservate ma un paziente non deve essere cateterizzato

solo per ottenere del materiale diagnostico

- Non è necessario preservare i campioni in alcool a meno che non sia contemplata un lungo periodo di stoccaggio. La refrigerazione è invece importante per ridurre la degenerazione cellulare e la crescita batterica

- Una colorazione secondo Papanicolau permette un ottimo riconoscimento dei dettagli. Altre colorazioni sono meno desiderabili

- La presenza di un aggregato papillare non è indicativo di neoplasia

## 5.4. L' Urografia

L'urografia endovenosa viene eseguita fondamentalmente per valutare la possibile comparsa o recidiva di neoplasia uroteliale nelle alte vie. Alcuni AA raccomandano di eseguirla annualmente o ogni 2 anni mentre altri ritengono che NON sia necessario eseguire un monitoraggio radiografico del tratto urinario superiore [354].

La possibilità di sviluppo di una neoplasia uroteliale a livello di alte vie urinarie è valutata tra lo 0 – 5% [355-357], Al contrario, il rischio di avere una neoplasia uroteliale della vescica in presenza di una neoplasia dell'alta via ecrettrice è stimata tra il 10 ed il 50%.

Un maggior rischio è stato evidenziato nei pazienti affetti da neoplasia uroteliale e da concomitante reflusso vescico-ureterale o nei pazienti sottoposti a terapia con BCG.

Il problema della diagnosi precoce nelle neoplasie uroteliali del tratto urinario superiore è che purtroppo non ci si può basare né sulla citologia urinaria né sul sintomo ematuria e che talvolta quando vengono svelate sono incurabili.

Esistono pochi dati sui pazienti affetti da tumore del tratto intramurale dell'uretere con estrinsecazione in vescica. In realtà sembra che tale neoplasia debba essere considerata più come una neoplasia delle alte vie urinarie che come neoplasia della vescica. In questi casi la possibilità di una recidiva nelle alte vie è difatti stimata nel 41% dei casi [358].

Resta dubbia dunque la necessità di eseguire un esame urografico nel follow-up di una TCC per cui non è attualmente raccomandabile il suo uso. Si suggerisce invece di eseguirlo nei casi con presenza dei fattori di rischio sopracitati con frequenza non inferiore ai due anni.

## 5.5. L'Ecografia

Tra le varie alternative diagnostiche e di follow-up del TCC l'ecografia vescicale, eseguita per via retropubica, transrettale, transvaginale e transuretrale ha rappresentato un'attraente alternativa. Diversi lavori ne hanno sottolineato sensibilità e specificità ma la revisione della letteratura permette di sottolineare che non può sostituire la cistoscopia. Vari sono i motivi per cui l'ecografia può affiancare ma non prendere il posto della cistoscopia:

- Il CIS è virtualmente indagnosticabile con la sola ecografia
- La vescica può essere poco distensibile (multiple resezioni, esiti flogistici, altra patologia)
- esistono sedi dell'urotelio in cui può svilupparsi un tumore difficilmente esplorabili come per esempio l'uretra prostatica
- se la neoplasia è piatta e non esofitica non è capace di evidenziarla

A ciò bisogna aggiungere che è una metodica diagnostica fortemente dipendente dall'operatore e dallo strumento adoperato .

I lavori pubblicati in letteratura a sostegno della ecografia al posto, in tutto o in parte, della cistoscopia sono studi nei quali esiste un'alta selezione dei pazienti (tumori di basso grado e/ o senza fattori di rischio e/o dopo 8-12 mesi di follow-up cistoscopici negativi) [359-365].

La raccomandazione è che l'uso della ecografia in associazione alla citologia in sostituzione della cistoscopia non offre la stessa sicurezza della cistoscopia + citologia e che comunque, se adottata per motivi contingenti, sia alternata alla cistoscopia, secondo lo stesso schema seriale, limitata a pazienti senza fattori di rischio e la cui storia sia quello di una neoplasia di basso stadio e grado con bassissima recidività (TaG1)

## 5.6. Altri Markers

Una notevole varietà di potenziali marcatori urinari (BTA, BTASTAT, BTA TRAK, NMP 22, telomerasi, ialuronidasi, prodotti di degradazione della fibrina ) sono stati proposti recentemente per un uso clinico sulla base della loro maggiore sensibilità rispetto alla citologia urinaria nello svelare un tumore uroteliale (specie se di basso grado) e la conseguente possibilità di omettere o ritardare la necessità di eseguire una cistoscopia per monitorizzare la recidiva tumorale. Dal momento in cui questi test sono stati immessi sul mercato è stata proposta una loro più ampia diffusione a scopo di sorveglianza. Tuttavia la affidabilità di queste sostanze nella diagnosi non è stata ancora pienamente validata, la loro sensibilità è risultata variabile e sono state comunque soggette a variabilità specie in presenza di malattie infiammatorie associate che ne hanno abbassato la specificità e compromesso la loro utilità clinica [122,366].

Un altro problema che va attentamente considerato quando vengono proposte nuove tecniche di follow-up è la utilità di sensibilità “tecnica” di un esame [367], ovvero non la sua capacità nello svelare casi positivi, successivamente dimostrabili anche con tecniche tradizionali, quanto il fatto che esso possa risultare positivo quando i tradizionali mezzi diagnostici non siano capaci di confermare la presenza della patologia ricercata. In questo caso cosa deve fare il clinico? Il problema diventa ancora maggiore qualora la specificità di quell’esame non sia del 100%. A seguito di tale positività potrebbe partire un costoso studio senza frutto capace solo di generare ansia nel medico ed ancor più nel paziente.

Di più, se la patologia è presente ma non può essere documentata con i mezzi diagnostici tradizionali, il clinico potrebbe essere restio ad intraprendere una terapia di una malattia che non può diagnosticare clinicamente. E se intraprende un trattamento quanto questo potrebbe interferire con l’interpretazione dei successivi esami (essendo per esempio un processo infiammatorio capace di dare un falso positivo) mascherando in tal modo la presenza di una malattia che avrebbe potuto essere invece svelata con metodi tradizionali? Ma soprattutto una possibile diagnosi così precoce è utile per effettuare un trattamento precoce con i mezzi terapeutici attuali?

In conclusione, sebbene ci possano essere mezzi diagnostici più sensibili della citologia urinaria nello svelare un TCC superficiale di basso grado, la citologia urinaria rimane l’esame standard nello svelare una neoplasia uroteliale di alto grado. E’ peraltro auspicabile una conferma della loro utilità attraverso studi randomizzati controllati in doppio cieco a lungo termine prima che possano entrare nella routine clinico-diagnostica.





# 6. RACCOMANDAZIONI



## Diagnosi

Il sintomo iniziale più frequente con cui si presenta un tumore vescicale superficiale è l'ematuria monosintomatica. Non è infrequente la scoperta occasionale in corso di esame ecografico eseguito per altre motivazioni.

*La diagnosi definitiva di neoplasia vescicale si basa sulla sua visualizzazione endoscopica e sulla valutazione anatomopatologica della lesione e dei tessuti circostanti attraverso l'istologia dei frammenti di resezione (TUR)*

Alla citologia da mitto spontaneo, il reperto positivo indica una generica provenienza di cellule da tutto l'apparato urinario, dai calici, agli ureteri, alla vescica e all'uretra. Tuttavia, una negatività dell'esame citologico non esclude necessariamente la presenza di una neoplasia, anche in caso di contemporanea negatività della diagnostica per immagini, ma può invece coesistere con una neoplasia di basso grado e/o di piccole dimensioni.

La diagnostica per immagini svolge solo un ruolo marginale nella diagnosi del tumore vescicale. Il cistoscopio flessibile sostituisce o precede spesso l'imaging nell'iter diagnostico dei pazienti con ematuria.

L'urografia rimane un esame insostituibile per uno studio appropriato delle vie urinarie superiori nel paziente con tumore vescicale primario.

La TAC poco aggiunge alla stadiazione in termini di grado di infiltrazione parietale e modifica l'indicazione alla cistectomia in meno del 5% dei pazienti. E' indicata laddove si intende perseguire un trattamento conservativo in un paziente con tumore ad alto rischio di progressione.

RMN e ecografia transuretrale sono da considerarsi esami accessori e non applicabili nella pratica clinica routinaria.

E' abituale completare la stadiazione del tumore vescicale infiltrante con una radiografia del torace.

La scintigrafia ossea deve essere considerata un esame opzionale.

101

## Fattori prognostici

Sono fattori prognostici di *recidiva* nel carcinoma superficiale di vescica la **multifocalità** ed il **tasso di recidiva**.

Il **grado istologico** è fattore prognostico significativo *solo di progressione e non di recidiva*.

Nel tumore superficiale **lo stadio** (Ta o T1) non sembra fattore prognostico né di recidiva né di progressione.

La **dimensione del tumore** sembra essere un fattore prognostico significativo sia di recidiva che soprattutto di progressione.

## Terapia - TUR

La terapia primaria del tumore superficiale della vescica è la TUR. La TUR diagnostica si dimostra terapeutica quando l'analisi patologica esclude l'infiltrazione muscolare, cioè quando viene dimostrato che il tumore è superficiale (T1, Ta o Tis)

Con la sola resezione il *rischio di recidiva* aumenta in proporzione a:

- grado 3,
- multifocalità,
- associazione di CIS, ,

mentre il *rischio di progressione* aumenta in ragione di

- grado
- associazione di CIS.

## Terapia endovesicale

Per i pazienti con neoplasia a basso rischio di recidiva o progressione Ta - G1 non è raccomandata una terapia endovesicale

Per gli altri è indicata una terapia endocavitaria dopo TUR, tenendo conto che:

- \* non esiste al momento uno schema terapeutico ideale
- \* il trattamento precoce sembra essere superiore a quello ritardato
- \* il trattamento a lungo termine è superiore al trattamento a breve termine
- \* deve essere considerato l'uso sequenziale o in successione di farmaci prima di definire un paziente non responder.
- \* il BCG appare attualmente più efficace della chemioterapia nel trattamento del CIS in termini di remissione completa.

### *Chemioterapia*

- \* La chemioterapia endovesicale rispetto alla sola TUR è sicuramente efficace nel ridurre il tasso di recidiva dei carcinomi uroteliali di stadio Ta, T1 ad un followup di 2-3 anni, con un maggiore vantaggio per i tumori ad elevato rischio. Non è chiaramente dimostrato se questo vantaggio si mantiene anche con follow up più lungo, soprattutto per i tumori a basso rischio

- \* Non si dispone di dati sulla efficacia della chemioterapia locale rispetto alla progressione e alla sopravvivenza, a tutt'oggi sembra che la terapia endovesicale non sia in grado di modificare questi parametri.
- \* I farmaci utilizzati (Thiotepa, Ethoglucide, Doxorubicina, Mitomicina, Epirubicina) hanno efficacia sovrapponibile ma costi e tossicità differenti.

### *Immunoterapia*

- \* E' unanime consenso che questa terapia non trova indicazione nei pazienti con tumore superficiale della vescica a basso rischio di recidiva o progressione.
- \* Sebbene non esistano prove definitive della maggiore efficacia terapeutica del BCG rispetto ai chemioterapici e' opinione della maggioranza degli esperti che al paziente con CIS venga inizialmente offerto un primo ciclo di aggressione con BCG. Nei pazienti per i quali il BCG e' controindicato puo' essere proposta la chemioterapia intravesicale, in alternativa alla cistectomia d'emblée.
- \* Nei pazienti che non rispondono al primo ciclo di aggressione puo' essere proposto un secondo ciclo di aggressione con BCG o la chemioterapia intravesicale in alternativa alla cistectomia di salvataggio.
- \* Si evidenzia una minore incidenza di recidive nei pazienti trattati con BCG adiuvante rispetto a quelli trattati con chemioterapia adiuvante, sia in generale che con ogni singolo agente.
- \* Nei pazienti con recidiva della malattia dopo iniziale trattamento e' indicato il ricorso alla cistectomia radicale.

## Radioterapia

- \* La radioterapia transcutanea non può essere annoverata tra le opzioni terapeutiche proponibili in prima istanza nella malattia superficiale.

## Chemioterapia sistemica

- \* Gli effetti collaterali di questi farmaci, confrontati con la scarsa efficacia su una malattia non invasiva, hanno scoraggiato l'uso della chemioterapia sistemica nella maggior parte dei pazienti affetti da carcinoma vescicale superficiale.

## Cistectomia

I pazienti con carcinoma vescicale superficiale (Ta, T1, Tis) che sono da considerare a rischio di progressione ed ai quali suggerire una cistectomia sono:

1. Pazienti con carcinoma T1G3 primitivo se associato a Tis o ad altri fattori di rischio (molteplicità, dimensioni)
2. Pazienti con esteso coinvolgimento uretrale o con interessamento del parenchima prostatico
3. Pazienti con carcinoma vescicale superficiale non eradicabile endoscopicamente per la notevole estensione
4. Pazienti con uroteliomi ad alto tasso di recidiva dopo ripetuti cicli di chemioterapia e/o immunoterapia ed inadeguata funzionalità vescicale residua
5. Pazienti con carcinoma di categoria T1 G3 recidivante a 3 – 6 mesi dopo BCG
6. Pazienti con Tis resistente a due cicli di BCG o diffuso all'uretra prostatica

## Follow up

Una recidiva di neoplasia vescicale non sempre produce ematuria e nel 20% la progressione è silente dal punto di vista sintomatologico. Ciò implica:

- \* **la assoluta necessità di un follow-up di una neoplasia vescicale superficiale**
- \* **la necessità di un controllo cistoscopico per tutta la vita.**
- \* la necessità di eseguire periodiche citologie: sebbene ci possano essere mezzi diagnostici più sensibili della citologia urinaria nello svelare un TCC superficiale di basso grado, la citologia urinaria rimane l'esame standard nello svelare una neoplasia uroteliale di alto grado.
- \* non è attualmente raccomandabile l'uso dell'urografia nel follow up della neoplasia vescicale superficiale. Si suggerisce invece di eseguirla in presenza dei fattori di rischio, con frequenza non inferiore ai due anni.





## 7. BIBLIOGRAFIA



1. Waters WB: Invasive bladder cancer – where do we go from here? – Editorial. *J Urol* 1996; 155: 1910-1911
2. Rischmann P, Bittard H, Bouchot O et al.: Resultats et efficacit e d’instillation endovesicale de BCG dans les rumeurs urotheliales pT1G3 pres resection transurethrale complete – *Progres en Urologie* 1996; 6: 42-48
3. Mansson A: The patient with bladder cancer. Thesis, Lund University, Sweden, 1997
4. Villavicencio MH: Protocolos de grupo uro-oncologico de la Asociacion Espanola de Urologia, 1997
5. Grimshaw JM, Russel IT: “Effect of clinical guidelines on medical practice: a systemic review of rigorous evaluation”. *Lancet*, 1993; 342: 1317-1322
6. Agencie Nationale pou le Developpment de l’Evaluation Medicale (ANDEM) : Les Conference de Consensus. Base m ethodologique pour la realisation en France. Paris, Novembre 1990
7. Institute of medicine. Clinical Practice Guidelines. Directions for a New Program. National Academy Press. Washington DC, 1990
8. Department for Health and Human services. Clinical Practice Guidelines Development. Methodology perspectives. Washington DC, 1992
9. Woolf H: Practice Guidelines, a new reality in Medicine. II – methods of developing guidelines. *Arc Intern Med*, 1992; 152: 946-952
10. Agencie Nationale pou le Développement de l’Evaluation Medicale (ANDEM) : Les R commandations pour la pratique clinique. Paris, Juin 1993
11. Field J et al : Summary Guidelines for clinical practice : from development to use. National Health Lawyers Association, Washington DC, 1995
12. Commissione “Linee guida e indicatori di qualit ” della FISM: “Raccomadazioni per la partecipazione delle societ  medico-scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico”, *QA*, 1996; 7: 77-95
13. International Union Against Cancer (UICC). TNM – Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition 1997. LH Sobin, Ch Wittekind (Eds). Wiley-Liss, Inc., New York
14. International Union Against Cancer (UICC). TNM – Classification of Malignant Tumours. Fourth Edition 1987. P.Hermanek, LH Sobin, (Eds). Springer Verlag, Berlin
15. Jewett HJ, Strong GH: Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol*, 55:366, 1946
16. Marshall VF: The relation of preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasm. *J Urol*, 68:714, 1952
17. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumors (International Histologic Classification of tumors, N. 10, Geneva, World Health Organisation, 1973

18. Murphy WM. Diseases of the urinary bladder, uretra, ureters, and renal pelves. In: Murphy WM, ed. *Urological pathology*. Philadelphia: WB Saunders, 1989:64-96.
19. Caro DJ, Tessler A. Inverted papilloma of the bladder: a distinct urological lesion. *Cancer* 1978;42:708-13.
20. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder: can biological potential be predicted from histologic grading? *Cancer* 1987;60:2766-74.
21. Murphy WM. Urothelial neoplasia. In: Weinstein RS, Gardner WA, eds. *Pathology and pathobiology of the urinary bladder and prostate*. Baltimore: Williams and Wilkins 1992:77-111.
22. Wolinska WH, Melamed MR, Klein FA. Cytology of bladder papilloma. *Acta Cytol* 1985; 29:817-22.
23. Eble JN, Young RH. Stromal osseous metaplasia in carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 145:823-5.
24. Young RH, Eble JN. Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1991; 22:948-65.
25. Zukerberg LR, Armin AR, Pisharodi L, Young RH. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with osteoclast-type giant cells: a report of two cases and review of the literature. *Histopathology* 1990;17:407-11.
26. Iles RK, Chard T. Human chorionic gonadotropin expression by bladder cancers: biology and clinical potential. *J Urol* 1991;145:453-8.
27. Orozco RE, Vander Zwaag R, Murphy WM. The pagetoid variant of urothelial carcinoma in situ. *Hum Pathol* 1993;24:1199-202.
28. Prout GR Jr, Griffin PP, Daly JJ, Heney NM. Carcinoma in situ of the urinary bladder with and without associated vesical neoplasms. *Cancer* 1983;52:524-32.
29. Murphy WM, Soloway MS. Developing carcinoma (dysplasia) of the urinary bladder. *Pathol Annu* 1982;17(Pt 1):197-217.
30. Schade RO, Swinney J. The association of urotelial abnormalities with neoplasia: a 10-year followup. *J Urol* 1983;129:1125-6.
31. Pavone-Macaluso M. , Serretta V: Malattie neoplastiche dell'apparato urinario e della prostata. In: Pavone-Macaluso M.(Ed): *Trattato di Urologia*, UTET, Torino 1995, Vol. II, pp.977-1035.
32. Pavone-Macaluso M, Pavone C, Serretta V: Vescica Urinaria: Tumori della Vescica. Aggiornamento II *Enciclopedia Medica Italiana*, USES, Firenze pp.6192-6202;2000
33. Grino Garreta J, Bielsa GO, Cortadellas AR, Atango TO, Gelabert-Mas A: Incidental diagnosis of bladder carcinoma. *Arch Esp. Urol.* 53:709-12;2000
34. Nishimura K, Hida S, Nishio Y et al: The validity of magnetic resonance imaging in the staging of bladder cancer: Comparison with computed tomography (CT) and trans-urethral ultrasonography (US). *Jpn J. Clin Oncol.* 18:217-26;1988

35. Horiuchi, Kazutaka; Tsuboi, Narumi; Shimizu, Hiroyuki; Matsuzawa, Ichiro; Kimura, Go; Yoshida, Kazuhiro; Akimoto, Masao: High-frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 56:404-407;2000
36. Tomita Y, Kobayashi K, Saito T, Tanikawa T, Kimura M, Takahashi K: Use of miniature ultrasonic probe system for intravesical ultrasonography for transitional cell cancer of the urinary tract. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 34:313-6;2000
37. Corrigan NT; Crooks J; Shand J Are dedicated bladder films necessary as part of intravenous urography for haematuria? *BJU Int*, 2000 05, 85: 7, 806-10.
38. Khadra MH; Pickard RS; Charlton M; Powell PH; Neal DE: A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*, 2000 02, 163: 2, 524-7
39. Hisataki T; Miyao N; Masumori N; Takahashi A; Sasai M; Yanase M; Itoh N; Tsukamoto T: Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology*, 2000 05, 55: 5, 663-7
40. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH: Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur. Radiol.* 6:129-33;1996
41. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB et al: Bladder Tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1 and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 193:239-45;1994
42. Narumi Y, Kadota T, Inoue E et al: Bladder tumor: staging with gadolinium-enhanced oblique MR imaging. *Radiology* 187:145-50;1993
43. 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 06, 163: 6, 1693-6
44. Persad R, Kabala J, Gillatt D, Penry B, Gingell JC, Smith PJ: Magnetic resonance imaging in the staging of bladder cancer. *Brit. J. Urol.* 71:566-73;1993
45. Husband JE: Computer tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of bladder cancer. *J. Belge Radiol.* 78:350-55;1995
46. Gregoire M, Fradet Y, Meyer F, Tetu B, Bois R, Bedard G, Charrois R, Naud A: Diagnostic accuracy of urinary cytology and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washing during follow up for bladder tumors. *J Urol*, 157:1660-1664, 1997
47. Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie M: Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol*, 158:2098-2101, 1997
48. Roy J, Staerckel GA, Ayala AG: Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 19:435-453, 1992
49. Leyh H, Mazeman N: Bard BTA test compared with voided urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder cancer. *Eur Urol*, 32:425-428, 1997

50. Murphy WM, Rivera-Ramirez I, Medina CA, Wright NJ, Wajsman Z: The Bladder Tumor Antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J Urol*, 158:2102-2106, 1997
51. Witjes JA, van der Poel HG, van Balken MR, Debruyne FMJ, Schalken JA: Urinary NMP22 and Karyometry in the diagnosis and follow up of patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 33:387-391, 1998
52. Stampfer DS, Carpinito GA, Rodriguez-Villanueva J, Willsey LW, Dinney CP, Grossman HB, Fritsche A, McDougal WS: Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 159:394-398, 1998
53. Walker L, Liston TG, Lloyd Davies RW: Does flexible cystoscopy miss more tumours than rod-lens examination? *Br J Urol*, 72:449-450, 1993
54. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofstetter A: Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol*, 155:105-110, 1996
55. Steinbach P, Kriegmair M, Baumgartner R, Hofstadter F, Knuchel R: Intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid: the fluorescent metabolite is limited to urothelial cells. *Urology*, 44:676-681, 1994
56. Datta SN, Allman R, Loh CS, Mason M, Matthews PN: Photodynamic therapy of bladder cancer cell lines. *Br J Urol*, 80:421-426, 1997
57. Filbeck T, Roessler W, Knuchel R, Straub M, Kiel HJ, Wieland WF: Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *J Endourol*, 13:117-121, 1999
58. Cartwright RA, Glashan RW, Rogers HJ et al. Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacological approach to bladder cancer. *Lancet* 1982; 2: 842-6
59. Auerbach O, Garfinkel L. Histologic changes in the urinary bladder in relation to cigarette smoking and artificial sweeteners. *Cancer* 1989; 64: 983-7
60. Case RAM, Hosker ME, McDonald DB, Pearson JT. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British Chemical Industry, Part 1. *Br J Industrial Med* 1954; 11: 75-104
61. Case RAM, Pearson JT. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsin) as possible causative agents, Part 2. *Br J Industrial Med* 1954; 11: 213-6
62. Cole P. Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* 1983; 124: 577-89
63. Cartwright RA, Adib R, Glashan RW, Gray BK. The epidemiology of bladder cancer in West Yorkshire. A preliminary report on non-occupational aetiologies. *Carcinogenesis* 1981; 2: 343-7
64. Cohen SM, Arai M, Jacobs JB, Friedell GH. Promoting effect of saccharin and DL-tryptophan in urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1979; 39: 1207-17

65. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider J, Schubert H. Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* 1983; 124: 577-89
66. Robert JL, Persad RA, Greenwood RP, Gillatt DA, Smith PJB: Epidemiology of transitional cell carcinoma of the bladder: profile of an urban population in the south-west of England. *Br J Urology* 1998 Nov;82(4):660-6
67. Gourlay, W., Chan, V. and Gilks, C. B.: Screening for urothelial malignancies by cytologic analysis and flow cytometry in a community urologic practice: a prospective study. *Mod. Pathol.*, 8: 394, 1995.
68. Brown FM Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am*, 2000 02, 27: 1, 25-37
69. Droller MJ: Alterations of the p53 gene in occupational bladder cancer in workers exposed to aromatic amines *J Urol* 1998 Aug; 160(2): 618-24
70. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW et al: Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations *Urology*, 45:387-97;1995
71. Weber, T.: Clinical surveillance recommendations adopted for HNPCC. *Lancet*, 348: 465, 1996.
72. Sijmons RH, Kiemeneij ALM, Witjes JA, Vasen HFA: Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998 Aug;160(2):466-70 11.
73. Mao, L., Schoenberg, M. P., Scicchitano, M., Erozan, Y. S., Merlo, A., Schwab, D. and Sidransky, D.: Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science*, 271: 659, 1996.
74. Navon DN, Soliman H, Khonsari F And Ahlering T: Screening cystoscopy and survival of spinal cord injured patients with squamous cell cancer of the bladder. *J Urol* 1997 Jun;157(6):2109-11
75. Lambertus A, Kiemeneij LM, Schoenberg M: Familial transitional cell carcinoma. *J Urol* 1996 Sep;156(3):867-72
76. Kurth KH, Denis L, Boufffioux C et al, Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*, 1995; 31A: 1840
77. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB et al, Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol*, 1989; 142:284
78. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, and Vicente-Rodriguez J: Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol*, 2000; 164: 680-684
79. Zieger K, Wolfh, Olsen PR and Hoigaard K. Long term survival of patients with bladder tumours: the significance of risk factors. *Br J Urol*, 1998; 82: 667-672

80. Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ and Sanchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two population with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology*, 1995; 45: 47
81. Hermann GG, Horn T and Steven K. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional cell bladder cancer. *J Urol*, 1998; 159: 91-94
82. Coplen D E, Marcus M D, Myers J A et al, Long-Term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol*, 1990; 144: 652
83. Solsona E, Iborra R, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J and Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000; 164: 685-689
84. Kern WH, The grade and Pathologic stage of bladder cancer. *Cancer*, 1984, 53: 1185-1189
85. Shipley WU, and Rose MA. Bladder cancer. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. *Cancer*, 1985; 55 : 2278-2284
86. Kondo T, Onitsuka S, Ryoji O, Kihara T, Goto Y, Satoh T, Nakazawa H and Toma H. Analysis of prognostic factors related to primary superficial bladder cancer tumor recurrence in prophylactic intravesical epirubicin therapy. *Int J Urol*, 1999; 6 (4): 178-183
87. Kaubish S, Lum BL, Reese J, Freiha F and Torti FM. Stage T1 Bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion: *J Urol*, 1991; 146:28-31
88. Herr HW, Badalament RA, Amato DA, Laudone VP, Fair WR and Withmore Jr WF, Superficial bladder cancer treated with Bacillus calmette Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression *J Urol*, 1989; 141:22-29
89. NBCCGA Surveillance, Initial assessment and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. *Cancer Res*, 1977; 37:2907-2910
90. Prout GR, Bassil B, Griffin P The treated histories of patients with Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Arch Surg*, 1986; 121:1463-1468
91. Malmstrom PU, Busch C and Norlen BJ. Recurrence , progression and survival in bladder cancer *Scand J Urol Nephrol*, 1987; 21: 185-195
92. Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, Weaver AI, Leibovich BC, Nehra A, Zincke H, Bostwich DG. Tumor size predicts the survival of patients with pathological stage T2 Bladder carcinoma *Cancer*, 1999 85:2638-2647
93. Vieweg J, Gschwend Je, Ferr HW and Fair WR. The impact of primary stage on survival in patients with lymphonode positive bladder cancer *J Urol*, 1999; 161: 72-76

94. Splinter TAW, Pavone-Macaluso M, Jacqmin D, Roberts JT, Carpentier P, de Pauw M and Sahmoud T Genitourinary Group Phase II study of chemotherapy in stage T3-4 N0-X M0 transitional cell cancer of the bladder: prognostic factor analysis: *Eur J Cancer*, 1996; 32A 7: 1129-1134
95. Jakse G, Loidi w,seeber G and hofstadter F. Stage T1, Grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? *J Urol*, 1987; 137:39-43
96. Asakura T, Takano Y, Iki M, Suwa Y, Noguchi S, Kubota Y and Masuda M Prognostic value of Ki-67 for recurrence and progression of superficial bladder cancer. *J Urol*, 1997; 158: 385-388
97. Haleblan Ge, Skinner EC, Dickinson MG, Lieskovski G, Boyd Sd and Skinner DG. Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. *J Urol*, 1998; 160: 2011- 2014
98. Dinney CPN, Babkowski RC, Antelo M, Perrotte P, Liebert M, Zhang HZ, Palmer J, Veltri RW, Katz RL and Grossman HB. Relationship among cystectomy, microvessel density and prognosis in stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1998; 160: 1285-1290
99. Wan J and Grossman HB. Bladder carcinoma in patients age 40 years of younger *Cancer*, 1989; 64:178-181
100. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK and Schoenberg M The molecular characteristics of bladder cancer in young patients *J Urol*, 1998; 159: 1493-1496
101. Lynch CF, Cohen MB: urinary sistem. *Cancer*, 1995; 75(suppl):316
102. Lynch CF, Platz CE, Jones MP, Gazzaniga JM. Cancer registry Problems in Classifyng Invasive Bladder cancer *J Natl Cancer Inst*, 1991;83: 429-433
103. Hudson MA and Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, 1995; 153: 564-572
104. Cheng L, Chevillie JC, Neumann RM, Leibovich BC, Egan KS, Spotts BE, Bostwick DG. Survival of patients with carcinoma in situ *Cancer*, 1999; 85: 2469-2474
105. Pycha A, Mian C, Posch B, Haitel A, Mokhtar AA, El-Baz M, Ghoneim MA, Marberger M: Numerical chromosomal aberrations in muscle invasive squamous cell and transitional cell cancer of the urinary bladder: an alternative to classic prognostic indicators? *Urology* 1999; 53: 1005-1010
106. Nargund VH, Lowe J, Flannigan GM, Hamilton Stewart PA. Role of P-Glycoprotein in chemoresistant superficial bladder tumours. *Eur Urol*, 1997; 31:160-162
107. Tzai T, Chow N, Lin JS, Yang W and Tong Y The expression of p53 and Bcl-2 in superficial bladder transitional cell carcinoma and its Role in the outcome of postoperative intravesical chemotherapy. *Anticancer Res*, 1998; 18: 4717-4722
108. Ye D, Li H, Qian S, Sun Y, Zheng J and Ma Y bcl-2/bax expression and p53 gene status in human bladder cancer: relationship to early recurrence with intravesical chemotherapy after resection. *J Urol*, 1998; 160: 2025-2029

109. Ozdemir E, Kakehi Y, Okuno H, Habuchi T, Okada Y and Yoshida O. Strong correlation of basement membrane degradation with p53 inactivation and/or MDM2 overexpression superficial urothelial carcinomas *J Urol*, 1997; 158: 206-211
110. Vollmer RT, Humphrey PA, Swanson PE, Wick MR, Hudson MA Invasion of the bladder by transitional cell carcinoma *Cancer*, 1998; 82: 715-723
111. Rabbani F, Richon VM, Orlov I, Lu ML, Drobnjak M, Dudas M, Charytonowicz E, Dalbagno G, Cordon-Cardo C. Prognostic significance of Transcription Factor E2F-1 in bladder cancer: genotypic and Phenotypic characterization. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 874-881
112. Vollmer RT, Humphrey PA, Swanson PE, Wick MR and Hudson MA Invasion of the bladder by transitional cell carcinoma. Its relation to histological grade and expression of p53, MIB-1, c-erb B-2, Epidermal Growth Factor receptor, and bcl-2
113. Crew Jp, O'Brien t, Bicknell R, Fuggle S, Cranston D and Harris A. :Urinary vascular endothelial growth factor and its correlation with bladder cancer recurrence rates: *J Urol*, 1999; 161: 799-804
114. Izadifar V, deBoer WI, Muscatelli-Groux B, Maillè P, van der Kwast TH, Chopin DK. Expression of transforming growth factor beta1 and its receptors in Normal Human urothelium and human transitional cell carcinomas *Hum Pathol*, 1999; 30: 372-377
115. Syrigos KN, Harrington K, Waxman J, Krausz T and Pignatelli M Altered catenin expression correlates with poor survival in patients with bladder cancer *J Urol*, 1998; 160: 1889-1893
116. Imao T, Koshida K, Endo Y, Uchibayashi T, Sasaki T and Namiki M. Dominant role of E-Cadherin in the progression of bladder cancer. *J Urol*, 1999; 161: 692-698
117. Campbel SC advances in angiogenesis research: relevance to urological oncology *J Urol*, 1997; 158: 1663-1674
118. Shinka T, Ogura H, Morita T, Nishikawa T, Fujinaga T and Ohakawa T Relationship between Glutathione S-Transferase M1 deficiency and urothelial cancer in dye workers exposed to aromatic amines. *J Urol*, 1998; 159: 380-383
119. Jahnson S, Risberg B, Karlsson MG, Wesman G, Bergstrom R, Pedersen J p53 and Rb Immunostaining in locally advanced bladder cancer: relation to prognostic variables and predictive value for the local response to radical radiotherapy *Eur Urol* 1995; 28. 135-142
120. Jahnson s and Karlsson MG Predictive value of p53 and pRb immunostaining in locally advanced bladder cancer treated with cystectomy *J Urol*, 1998; 160: 1291-1296
121. Shiina H, Igawa M, Shigeno K, Yamasaki Y, Urakami S, Yoneda T, Wada Y Honda S, Nagasaki M. Clinical significance of mdm2 and p53 expression in bladder cancer. *Oncology*, 1999; 56: 239-247

122. Stein Jp, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ, Skinner DG and Cote RJ Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol*, 1998; 160: 645-659
123. Lopez-Beltran A, Croghan GA, Croghan I, Matilla A and Gaeta JF. Prognostic factors in bladder cancer. *Am J Clin Pathol*, 1994; 102: 109-114
124. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI, Cordon-Cardo C and Reuter VE. Can p53 select patient with invasive bladder cancer for bladder preservation? *J Urol*, 1999; 161:20-23
125. Fleshner N, Kapusta L, Ezer D, Herschorn S and Klotz L. p53 nuclear accumulation is not associated with decreased disease-free survival in patients with node positive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2000; 164: 1177-1182
126. Lebre T, Becette V, Barbagelatta M, Hervè JM, Gaudez F, Barrè P, Lugagne PM and Botto H. Correlation between p53 overexpression and response to Bacillus Calmette-Guerin therapy in a high risk select population of patients with T1G3 bladder cancer. *J Urol*, 1998; 159: 788-791
127. Pfister C, Flaman JM, Dunet F, Grise P and Frebourg T. P53 mutations in bladder tumors inactivate the transactivation of the p21 and BAX genes, and have a predictive value for the clinical outcome after Bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*, 1999; 162: 69-73
128. Duque J.L.F., Loughlin K.R.: An overview of the treatment of superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.* 27;1: 125-135, 2000
129. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R, Mazcunan F, Casanova J, Calabuig C. Biological behavior of untreated bladder carcinoma in situ. *Arch Esp Urol* 43;6: 643-5, 1990
130. Dalbagni G., Herr H.W.: Current use and questions concerning intravesical BCG for superficial bladder cancer group. *Urol Clin North Am* 27;1: 137-146, 2000
131. Herr H.W., Lamm D.L., Denis L.: Management of superficial bladder cancer. Principles and practice of genitourinary oncology, Lippincot Raven Publishers. Philadelphia: Ch.26, 273-280. 1997
132. Christensen M, Jensen M, Wolf H, ?rntoft TF: Pronounced microsatellite instability in transitional cell carcinomas from young patients with bladder cancer. *Int J Cancer (Pred. Oncol.)* 79: 396-401, 1998
133. Bonnal C, Ravery V, Toubanc M, Bertrand G et Al: Absence of microsatellite instability in transitional cell carcinoma of the bladder: *Urology* 55: 287-291, 2000
134. Lee R., Droller M.J.: The natural history of bladder cancer: *Urol Clin North Am* 27;1:1-13, 2000
135. Hartmann A, Moser K, Kriegmair M, et Al: Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma : *Am J Pathol* 154; 3: 721-727, 1999

136. Retz M., Lehmann J, Roder C, et Al: Differential Mucin MUC7 gene expression in invasive bladder carcinoma in contrast to uniform MUC1 and MUC2 gene expression in both normal urothelium and bladder carcinoma: *Cancer Res* 58; 24: 5662-5666 1998
137. Kurth,K.H., Denis,L.,Bouffieux C et al.Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur.J. Cancer*,31A,1840,1995
138. Millàn-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J.: Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 163;1: 73-78, 2000
139. Smith J.A.Jr., Labasky RF, Cockett ATK, Fracchia JA, Montie JE, Rowland GR.: Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and T1S): *J Urol* 162: 1697-1701, 1999
140. van der Poel H.G.: Markers for recurrence of superficial bladder cancer: what is valid? *Curr Opin Urol*, 9: 401-406, 1999
141. De Neal: Pathological aspects of T1G3 urothelial carcinoma in situ. In: Bohle A, Jocham D, eds. *Optimal Therapy for patients with high risk superficial bladder cancer -controversy and consensus (Medicine publishing foundation symposium series 37)* Oxford: The Medicine Group (Education) Ltd:1-15, 1997
142. Carroll P. R., Stein J., Zeitman A., Raghavan D.: Bladder cancer: contemporary management stage by stage. In: A.U.A. 95th Annual Meeting Atlanta, Georgia; Instructional/postgraduate and am/pm course handouts (CD-ROM publication) ; Section: Oncology-Bladder: p.29, A.U.A. Office of Education: 1-69, Apr.29, 2000
143. Kamat A.M., Lamm D.L.: Intravesical therapy for bladder cancer: *Urology* 55: 161-168, 2000
144. Herr H.W: Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15 year outcome. *Brit J Urol*. 80: 762-765, 1997
145. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, Nseyo UO. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995; 153: 1444-50.
146. Herr Hw, Laudone VP, Badalament RA. Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1988; 6: 1450-5.
147. Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1985; 134: 40-5.
148. Pagano F, Bassi P, Milani C et al. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol* 1991; 146: 32-6.
149. Mungan N.A, Witjes J.A.: Bacille Calmette-Guèrin in superficial transitional cell carcinoma. *Brit J Urol*. 82: 213-223, 1998
150. Seraphim LA, Perrapato SD, Slocum HK, Rustum YM, Huben RP. In vitro study of the interaction of doxorubicin, thiotepa, and Mitomycin-C, agents used for intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1991; 145: 613-17.

151. Ferraris V. Doxorubicin plus Mitomycin C in the prophylactic treatment of superficial bladder tumors. *Cancer* 1988; 62:1055-60.
152. Debruyne FMJ, van der Meijden APM, Witijes JA. Intravesical instillation therapy: alternative treatments. In: *Recent Results in Cancer Research*, Vol 126. Berlin: Springer-Verlag 1993; 119-25.
153. Vegt P.D.J., van der Meijden A.P.M., Sylvester R., and members of the Cancer Genito Urinary Group: Does Isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. protocol 30911. *J Urol*. 157: 1246-1249, 1997
154. Obek C., Shelfo S.W., Korman H.J, Soloway M.S. : Intravesical therapy for transitional cell carcinoma of the bladder: the community practice. *Urology* 53: 82-87, 1999
155. Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M, Rintala E, Kaasinen E, Helle M, Lukkarinen O. and The Finnbladder Group: Transurethral resection with perioperative instillation of interferon alfa or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study-Finnbladder III. *J Urol* 161:1133-1136, 1999
156. Walker MC, Master JRW, Parris CN. Intravesical chemotherapy: in vitro studies on the relationship between dose and toxicity. *Urol Res* 1986; 14: 137-44.
157. Kurth KH, Vijgh W.J., ten Kate F, Bogdanowicz J.F, Carpentier P.J., Van Reyswoud I. : Phase 1-2 study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*;146(6):1508-12; discussion 1512-1513, 1991
158. Kalns JE, Wientjes MG, Badalament RA et al. Pharmacokinetic interventions to improve intravesical therapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1995; 153: 232A.
159. Groos E, Masters JR. Intravesical chemotherapy: studies on the relationship between osmolarity and cytotoxicity. *J Urol* 1986; 136: 399-402.
160. Bassi P, Milani C, Meneghini A et al. Dose response of bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer: a phase III randomized trial low dose vs standard dose regimen. *J Urol* 1992; 147: 273A.
161. Ratliff TL, Catalona WJ. Depressed proliferative responses in patients treated with 12 weeks of intravesical BCG. *J Urol* 1989; 141: 230A.
162. Pagano F, Bassi P, Piazza N et al. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27(S1): 19-22.
163. Schwaibold H., Pichlmeier U., Klingenberger H.J., Huland H.: Long-term follow-up of cytostatic intravesical instillation in patients with superficial bladder carcinoma. Is short-term, intensive instillation better than maintenance therapy? *Eur Urol*;31(2):153-9, 1997
164. Okamura K, Kinukawa T, Tsumura Y et Al, for the Nagoya University Urological Oncology Group: A randomized study of short- versus long-term intravesical epirubicin instillation for superficial bladder cancer. *Eur Urol* 33: 285-288, 1998

165. Bouffloux C, Kurth KH, Bono A et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with Mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995; 153: 1934-41.
166. Oesterlinck W, Kurth KH, Schroeder F et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-52.
167. Brosman SA, Lamm DL. The preparation, handling and use of intravesical bacillus Calmette-Guerin for the management of stage Ta, T1, carcinoma in situ of transitional cell cancer. *J Urol* 1990; 144: 313-16
168. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin N Am* 1992; 19(3):565-72.
169. Catalona WJ, Hudson MLA, Gillen PA. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 220-6.
170. Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP. Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1988; 139: 935-9.
171. Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Pagano F. Unresponsive superficial bladder cancer. in "Superficial Bladder Cancer" Editors, Pagano F. Fair W. pp 158-168, 1997, Oxford..
172. Bassi P, Milani C, Piazza N et al. Effectiveness of a rescue bacillus Calmette-Guerin therapy in patients who relapsed after successful response to BCG therapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 372A.
173. Allen RJ, Johnson DE, Swanson DA. Mitomycin C for superficial bladder cancer: fate of patients 10 years later. *J Urol* 1990; 143: 342A.
174. Khanna DP, Chou RH, Son DL et al. Does bacillus Calmette-Guerin immunotherapy accelerate growth and cause metastatic spread of secondary primary malignancy? *Urology* 1988; 31: 459-68.
175. Guinan P, Brosman S, de Kernion J et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and second primary malignancy. *Urology* 1989; 33: 380-1.
176. Van Der Meijden, Sylvester R, Collette L, Bono A and Ten Kate F The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder Tumors: a combined analysis of 5 european organization for research and treatment of cancer trials. *J Urol*, 2000; 164:1533-1537
177. Sharkey FE and Sarosdy MF The significance of central pathology review in clinical studie of transitional cell carcinoma in situ. *J Urol*, 1997; 157: 68-71
178. Jones HC and Swinney J Thiotepe in the treatment of tumours of the bladder. *Lancet* 1961; 2: 615

179. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL and Nseyo UO Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995; 153: 1444-1450
180. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, Van Der Meijden A, Parmar MKB and Bijmens L for the Members of the 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; 156:1934-1941
181. Zincke H, Utz DC, Taylor WF, Myers RP and Leary FJ Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective, Randomized, double-blind, controlled trial. *J Urol* 1983; 129:505
182. Bouffieux C, Denis L, Oosterlinck W, Viggiano G, Vergison B, Keuppens F, De Pauw M, Sylvester R, Chevart B, and Members of the European Organization for Research and Treatment of cancer genitourinary group. Adjuvant chemotherapy of recurrent superficial transitional cell carcinoma: results of a european organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing intravesical instillation of Thiotepa, Doxorubicin and Cisplatin. *J Urol*, 1992; 148: 297-301
183. Zincke H, Benson RC, Hilton JF, and Taylor WF. Intravesical thiotepa and Mitomycin C treatment immediately after transurethral resection and later for superficial (stages Ta and Tis) bladder cancer: a prospective, randomized, stratified study with crossover design. *J Urol*, 1985; 134: 1110-1114
184. Tolley DA Hargreave TB, Smith PH, Williams JL, Grigor KM, Parmar MKB, Freedman LS and Uscinska BM Effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: interim report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Brit Med J* 1988; 296: 1759
185. Solsona e, Iborra I, Ricòs JV, Monros JL, Casanova J and Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation patients with low risk superficial bladder cancer: short and long risk superficial bladder cancer: short and long term follow-up. *J Urol*, 1999; 161: 1120-1123
186. Kurth KH, Tunn U, Ay R, Schroder F, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, Ten Kate F, De Pauw M, Sylvester R and Members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary Group. Adjuvant Chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long term results of a European organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucide and transurethral resection alone. *J Urol*, 1997; 158:378-384

187. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R and Members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary Group A preoperative European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-752
188. Hirao Y, Ozono S, Momose H, Okajima E, Hiramatsu T, Yoshida K, Fukushima S, Ohashi Y, Members of Nara Uro-Oncology Research Group (NUORG) Prospective randomized study of prophylaxis of superficial bladder cancer with epirubicin: the role of a central pathology laboratory. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35 (suppl): S36-S40
189. Okamura K, Murase T, Obata K, Ohsima S, ONO Y, Sakata T, Hasegawa Y, Shimoji T, Miyake K, The Nagoya University Urological Oncology Group A randomized trial of early intravesical instillation of epirubicin bladder cancer *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35 (suppl): S31-S35
190. Melekos MD Prophylaxis of superficial bladder cancer with a modified intravesical epirubicin treatment schedule. *Oncology*, 1993; 50: 450-455
191. Pertti R, Tapani L, Mika R, Erkki R, Eero K, Markku H, Olavi L Transurethral resection with perioperative instillation of Interferon-alpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study- Finbladder III *J Urol*, 1999; 161(4): 1133-1136
192. Popert RJM, Goodall J, Copcoat MJ, Thompson PM, Parmar MKB and Masters JRW Superficial bladder cancer: the response of a marker tumour to a single intravesical instillation of epirubicin *Br J Urol* 1994; 74(2): 195-199
193. Ryoji O, Toma H, Nakazawa H, Goya N, Okumura T, Sonoda T, Kihara T, Tanabe K, Onizuka S, Tomoe H, Yanagisawa H, Yamazaki Y, Ito F, Tokyo Women's Medical College Bladder cancer Collaborating Group A phase II study of prophylactic intravesical chemotherapy with epirubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35 (suppl): S60-64
194. Ali-El-Dein B, El-Baz M, Aly ANM, Shamaa S and Ashamallah A Intravesical Epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol*, 1997; 158: 68-74
195. Eto H, Oka Y, Ueno K, Nakamura I, Yoshimura K, Arakawa S, Kamidono S, Obe S, Ogawa T, Hamami G, Yamanaka N, Kobe University Urological Oncology Group Comparison of the prophylactic usefulness of epirubicin and doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer by intravesical instillation: a multicenter randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1994; 35 (suppl): S46-S51

196. Shuin T, Kubota Y, Noguchi S, Hosaka M, miura T, Kondo i, Fukushima S, Ishizuka E, Furuhashi A, Moriyama M, Satomi Y, Hirikawa M, Fukuoka H. A phase II study of prophylactic intravesical chemotherapy with 4'-epirubicin in recurrent superficial bladder cancer: comparison of 4'-epirubicin and Adriamycin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35 (suppl): S52-S56
197. Huland H, Kloppel G, Feddersen I, Otto U, Brachman W, Hubmann H, Kaufman J, Knipper w, Lantzius- Beninga F and Huland E. Comparison of different schedules of cytostatic intravesical instillations in patients with superficial bladder carcinoma: final evaluation of a prospective multicenter study with 419 patients *J Urol*, 1990; 144: 68-72
198. Drago PC, Badalament RA, Lucas J, Drago JR. bladder Wall calcification after intravesical mitomycin C treatment of superficial bladder cancer. *J Urol*, 1989; 142: 1071-1072
199. Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, deutz F, Lagrange W, Giani G Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumor *J Urol* 1988; 139: 283-285
200. Shinohara N, Nonomura K, Tanaka M, Nagamori S, Takakura F, Seki T, Koyanagi T, Togashi M, Maru A, The Hokkaido University Bladder Cancer Collaborative Group Prophylactic chemotherapy with anthracyclines (Adriamycin, epirubicin, and pirarubicin) for primary superficial bladder cancer *cancer Chemother Pharmacol*, 1994; 35 (suppl): S41-S45
201. Gohji K, hara I, Taguchi I, ueno K, Yamada Y, Eto H, Arakawa S, Kamidono S, Obe S, Ogawa T, Hamami G, Yamanaka N, Long-Term results of a randomized study of intravesical instillation of epirubicin and doxorubicin as e prophylaxis against superficial bladder cancer recurrence. *Nishinohon J Urol*, 1997; 59 : 785-791
202. Calais da Silva F, Ferrito F, Brandao T, Santos A. 4'-epirubicin versus mitomycin C intravesical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 1992; 21(1): 42-44
203. van Der Meijden APM, Kurth KH, Oosterlinck W, Debruyne FMJ, and Members of the EORTC Genito-urinary Group Intravesical therapy with Adriamycin and 4'-epirubicin for superficial bladder cancer: the experience of the EORTC GU Group. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992; 30 (suppl): S95-S98
204. Masters JRW, Popert RJM, Thompson PM, Gibson D, Coptcoat MJ and Parmar MKB Intravesical chemotherapy with epirubicin: a dose response study. *J Urol*, 1999; 161: 1490-1493
205. Flamm J Long term versus short term doxorubicin hydrochloride instillation after transurethral resection of superficial bladder cancer *Eur Urol*, 1990; 17: 119-124
206. Tolley DA, Parmar MKB, Grigor KM, Lallemand G, the Medical research Council Superficial Bladder Cancer Working Party The effect of intravesical Mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow-up. *J Urol*, 1996; 155:1233-1238

207. Riedl CR, Knoll M, Plas E and Pfluger H Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects *J Urol*, 1998; 159:1851-1856
208. Morales, A., Eidinger, D., and Bruce, W.: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 116: 180, 1976.
209. van der Meijden A.P.M.: Is Intravesical BCG superior to chemotherapy?. In: Renal, bladder and prostate cancer an update – Progress and Controversies in Oncological Urology V (PACIOU V). Edited by K.H. Kurth, G.H. Mickisch and F.H. Schroder. Parthenon Publishing; pp.227-232, 1998
210. Debruyne F.M.J. and Witjes A.J.: Can intravesical chemotherapy prevent progression of superficial bladder cancer?. In: Renal, bladder and prostate cancer an update – Progress and Controversies in Oncological Urology V (PACIOU V). Edited by K.H. Kurth, G.H. Mickisch and F.H. Schroder. Parthenon Publishing; pp. 223-226, 1998
211. Lamm, D.L.: Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 19: 499, 1992.
212. De Jager, R., Guinam, P., Lamm, D.L. et al: Long-term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical Tice Bacillus Calmette-Guérin. *Urology*, 38: 507, 1991.
213. Harland, S.J., Charig, C.R., Higmam, W. et al: Outcome in carcinoma in situ of bladder treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. *Brit J Urol*, 70: 271, 1992.
214. Ovesen, H., Poulsen, A.L. and Steven, K.: Intravesical Bacillus Calmette-Guérin with the Danish strain for treatment of carcinoma in situ of the bladder. *Brit J Urol*, 72: 744, 1993.
215. Nadler, R.B., Catalona, W.J., Hudson, M.L. et al: Durability of the tumor-free response for intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol*, 152: 367, 1994.
216. Herr, H.W., Schwalb, D.M., Zhang, Z.F. et al: Intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: Ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 13: 1404, 1995.
217. van Gils-Gielen, R.J., Witjes, W.P., Caris, C.T. et al: Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology*, 45: 581, 1995.
218. Merz, V.W., Marth, D., Kraft, R. et al: Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder. *Brit J Urol*, 75: 180, 1995.
219. Losa, A., Hurle, R. and Lembo, A: Low-dose bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder: Long-term results. *J Urol*, 163: 68, 2000.
220. Rintala, E., Jauhiainen, K., Alfthan, O. et al: Intravesical chemotherapy (Mitomycin C) versus immunotherapy (Bacillus Calmette-Guérin) in superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 20: 19, 1991.

221. Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crawford, E.D. et al: A randomized trial of intravesical Doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med*, 325: 1205, 1991.
222. Lamm, D.L., Blumenstein, B.A., Crawford, E.D. et al: Randomized intergroup comparison of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and Mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. A Southwest Oncology Group Study. *Urol Oncol*, 1: 119, 1995
223. Vejt, P.T.J., Witjes J.A., Witjes W.P.J. et al: A randomized study of intravesical Mitomycin C, bacillus Calmette-Guérin Tice and bacillus Calmette-Guérin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, 153: 929, 1995
224. Lundholm, C., Norlén, B.J., Ekman, P. et al: A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of Mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol*, 156: 372, 1996
225. Utz, D.C. and Farrow G.M: Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am*, 11: 735, 1984.
226. Smith, J.A., Labasky, R.F., Cockett, A.T.K. et al: Bladder Cancer Clinical Guidelines Panel: Report on the Management of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Stages Ta, T1 and Tis). Baltimore: American Urological Association, Inc., 1999.
227. Malkowicz, S.B., Nichols, P., Lieskovsky, G. et al: The role of a radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). *J Urol*, 144: 641, 1990
228. Amling, C.L., Thrasher, J.B., Frazier, H.A. et al: Radical cystectomy for stages TA, TIS and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 151: 31, 1994.
229. Fremann, J.A., Ersig, D., Stein, J.P. et al: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer*, 76: 833, 1995.
230. Lamm, D.L., Riggs, D.R. and Bugaj, M: BCG vs Chemotherapy in rapidly recurring papillary carcinoma and carcinoma in situ. In: *Optimal therapy for patients with high-risk superficial bladder cancer – controversy and consensus*. Edited by A. Bohle and D. Jockam. Oxford: The Medicine Group (Education) Ltd; pp 63-74, 1997.
231. Lamm, D.L: Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol*, 134: 40, 1985.
232. Pinsky, C.M., Camacho, F.J., Kerr, D. et al: Intravesical administration of bacillus Calmette-Guérin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder: Report of a prospective, randomized trial. *Cancer Treat Rep*, 69: 47, 1985.
233. Herr, H.W., Pinsky, C.M., Withmore, W.F. et al: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, 135: 265, 1986.

234. Sarosdy, M.F. and Lamm, D.L.: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol*, 142: 719, 1989.
235. Rubben, H., Dobberstein, C.G., Ostwald, R. et al: Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete cancer; Mitomycin C vs BCG Connaught vs TUR alone. In: deKernion J.B. (ed) "Immunotherapy of Urologic Tumors" Edinburgh Churchill Livingstone, pp 27-36, 1990.
236. Melekos, M.D., Chionis, H., Pantazakos, A. et al: Intravesical bacillus Calmette-Guérin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urol*, 149: 744, 1993.
237. Kregge, S., Giani, G., Meyer, R. et al: A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial resection only versus transurethral resection plus Mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 156: 962, 1996.
238. Brosman, S.A.: Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 128: 27, 1982.
239. Netto, N.R. Jr. and Lemos, J.C.: A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. *J Urol*, 129: 33, 1983.
240. Martinez-Pineiro, J.A., Leon, J.J., Martinez-Pineiro, L. Jr. et al: Bacillus Calmette-Guérin versus Doxorubicin versus Thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol*, 143: 502, 1990.
241. DeBruyne, F.M.J., van der Meijden, A.P.M., Geboers, A.D.H. et al: BCG (RIVM) versus Mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer. First results of randomized prospective trial. *Urology* (supp 3), 31: 20, 1988.
242. Jauhainen, K., Rintala, E., Alfthan, O. et al: Immunotherapy (BCG) versus chemotherapy (MMC) in intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer. In: deKernion J.B. (ed) "Immunotherapy of Urologic Tumors" Edinburgh Churchill Livingstone, pp 13-26, 1990.
243. Witjes, J.A., van der Meijden, A.P.M. Witjes, W.P.J. et al: A randomised prospective study comparing intravesical instillations of Mitomycin C, BCG-Tice, and BCG-RIVM in pTa-pT1 tumours and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. *Eur J Cancer*, 29A: 1672, 1993
244. Witjes, J.A., van der Meijden A.P.M., Collette, L. et al: Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guérin-RIVM and Mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urology*, 52: 403, 1998.
245. Malmstrom, P.U., Wijkstrom, H., Lundholm, C. et al: 5-year followup of a randomized prospective study comparing Mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol*, 161: 1124, 1999.
246. Luftenegger, W., Ackermann, D.K., Futterlieb, A. et al: Intravesical versus intravesical plus intradermal bacillus Calmette-Guérin: a prospective randomized study in patients with recurrent superficial bladder tumors. *J Urol*, 155: 483, 1996.
247. Kaisary, A.V.: Intravesical BCG therapy in the management of multiple superficial bladder carcinoma. Comparison between Glaxo and Pasteur strain. *Br J Urol*, 59: 554, 1987

248. Martinez-Pineiro, J.A., Solsona, E., Flores, N. et al: Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 27 (suppl 1); 13, 1995.
249. Pagano, F., Bassi, P., Piazza, N. et al: Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. . *Eur Urol* 27 (suppl 1); 19, 1995.
250. Hudson, M.A., Ratliff, T.L., Gillen, D.P. et al: Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder tumors: a prospective randomized trial. *J Urol* 138: 295, 1987.
251. Badalament, R.A., Herr, H.W., Wong, G.Y. et al: A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*, 5: 441, 1987.
252. Lamm, D.L., Blumennstein, B.A., Crissman, J.D. et al: Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 173: 1124, 2000.
253. Rubben, H., Allhoff, E.P., Marquardt, H. et al: Registry for Urinary Tract Tumors RWTH Aachen (RUTTAC 1985) 7<sup>th</sup> Jahresbericht. *Vert Dtsch Gesell Urol* 36: 737, 1985.
254. Gilbert, H.A., Logan, J.L., Kagan, A.R. et al: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J Urol*, 128: 488, 1987.
255. Holmang, S., Hedelin, H., Anderstrom, C. et al: The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol*, 157: 800, 1997.
256. Bono, A.V., Benvenuti, C., Damiano, G. et al: Results of transurethral resection and intravesical Doxorubicin prophylaxis in patients with T1G3 bladder cancer. *Urology*, 44: 329, 1994.
257. Serretta, V., Piazza, S., Pavone, C. et al: Results of conservatiive tratment (transurethral resection plus adjuvant intravesical chemotherapy) in patients with primary T1, G3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 47: 647, 1996.
258. Bracken, R.B., McDonald, M.W. and Johnson, D.E: Cystectomy for superficial bladder cancer. *Urology*, 18: 459, 1981.
259. Pagano, F., Bassi, P., Prayer-Galletti, T. 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*, 145: 45, 1991.
260. Cookson, M.S. and Sarosdy, M.F: Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol*, 148: 797, 1992.
261. Baniel, J., Grauss, D., Engelstein, D. et al: Intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 52: 785, 1998.

262. Hurle, R., Losa, A., Manzetti, A. et al: Intravesical bacille Calmette-Guerin in stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. *Urology*, 54: 258, 1999.
263. Herr, H.W: Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol*, 80: 762, 1997.
264. Cookson, M.S., Herr, H.W., Zhang, Z.F. et al: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*, 158: 62, 1997.
265. Lamm, D.L.: How long should adjuvant BCG be given? In: *Renal, bladder and prostate cancer an update – Progress and Controversies in Oncological Urology V (PACIOU V)*. Edited by K.H. Kurth, G.H. Mickisch and F.H. Schroder. Parthenon Publishing; pp.235-243, 1998.
266. Lamm, D.L: Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. *Eur Urol*, 37 (suppl 1): 9, 2000.
267. Martinez-Pineiro, J.A: BCG vs chemotherapy in T1 G3 bladder carcinoma. In: *Optimal therapy for patients with high-risk superficial bladder cancer – controversy and consensus*. Edited by A. Bohle and D. Jockam. Oxford: The Medicine Group (Education) Ltd; pp 75-85, 1997.
268. Lamm, D.L., Steg, A., Boccon-Gibod, L. et al: Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. In: *EORTC Genitourinary Group Monograph 6: BCG in superficial bladder cancer*. Edited by Alan R. Liss, Inc. pp 335-355, 1989.
269. Sosnowski, J.T: Complications of bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in superficial bladder cancer. *Comprehensive Therapy*, 20: 695, 1994.
270. Martinez-Pineiro, J.A. and Martinez-Pineiro, L: BCG Update: Intravesical therapy. *Eur Urol*, 31 (suppl1): 31, 1997.
271. Glashan, R.W: A randomized controlled study of intravesical alpha-2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, 144: 658, 1990.
272. Kalble, T., Beer, M., Stachler, G.: Intravesical prophylaxis with BCG versus Interferon A for superficial bladder cancer. *J Urol* 151: 233A, 1994.
273. Clinton, S.K., Canto, E. and O'Donnell, M.A: Interleukin-12. *Urol Clin North Am*, 27: 147, 2000.
274. Rakhmilevich AL, Timmins JG, Janssen K, et al: Gene gun-mediated IL-12 gene therapy induces antitumor effects in the absence of toxicity: A direct comparison with systemic IL-12 protein therapy. *J Immunother* 22:135-144, 1999.
275. Teicher BA, Ara G, Buxton D, et al: Optimal scheduling of interleukin 12 chemotherapy in the murine MB-49 bladder carcinoma and B16 melanoma. *Clin Cancer Res* 3:1661-1667, 1997.
276. Weiss G, O'Donnell M, Conlon K, et al: Phase I trial of intravesical administration of recombinant human interleukin-12 (rhIL-12) for superficial transitional cell bladder carcinoma [abstract 1284] In *Program Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1999*, 334, Atlanta Georgia.

277. Yamanaka K, Hara I, Nagai H, et al: Synergistic antitumor effects of interleukin-12 gene transfer and systemic administration of interleukin-18 in a mouse bladder cancer model. *Cancer Immunol Immunother* 48:297-302, 1999.
278. Jurinic, C.D., Engelmann, U., Gasch, J. et al: Immunotherapy in bladder cancer with keyhole-limpet hemocyanin: a randomized study. *J Urol*, 139: 723, 1988.
279. Flamm, J., Bucher, A., Holdt, W. et al: Recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy, a prospective randomized trial. *J Urol*, 144: 260, 1990.
280. Sarosdy, M.F., Bruce, A.L., Paul, F. et al.: Oral bropririme immunotherapy of carcinoma in situ of the bladder: results of a phase II trial. *Urology*, 48:21, 1996.
281. Walther, M.M.: The role of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 27: 163, 2000.
282. Kreigmair M, Waidelich R, Lumper W, et al: Integral Photodynamic therapy of refractory superficial bladder cancer. *J Urol* 154:1339-1341,1995.
283. Kreigmair M, Baumgartner R, Lumper W, et al: Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer. *Br J Urol* 77:667-671,1996.
284. Nseyo UO, Shumaker B, Klein EA, et al: Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder: Bladder Photofrin Study Group. *J Urol* 160:39-44,1998.
285. Prout Gr jr, Lin CW, Benson R jr et al : Photodynamic Therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 317: 1251-1255, 1987.
286. Walther MN, Delaney TF, Smith PD et al: Phase I trial of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 50:199-206,1997.
287. D'Hallewin MA, Baert L: Long-term results of whole bladder wall photodynamic therapy for carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 45: 763-767,1995.
288. Lamm, D.L., Riggs, D.R., Shriver, J.S. et al: Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol*, 151: 21, 1994.
289. Lamm, D.L. and Riggs, D.R.: The potential application of allium sativum (Garlic) for the treatment of bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 27: 157, 2000.
290. LAU BHS, Woolley JL, Marsh CL et al: Superiority of intravesical immunotherapy with *Corynebacterium parvum* and *Allium sativum* in control of murine transitional cell carcinoma. *J Urol* 136:701-705,1986.
291. Marsh CL, Torrey RR, Wolley JL et al: Superiority of intravesical immunotherapy with *Corynebacterium parvum* and *Allium sativum* in control of murine bladder cancer. *J Urol* 137:359-362,1987.
292. Riggs DR, De Haven JI, Lamm DL: *Allium sativum*(garlic) treatment of murine transitional cell carcinoma. *Cancer* 79:1987-1994,1997.

293. Aso, Y., Akaza, H., Kotake, T. et al: Preventive effect of a lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *Eur Urol*, 27: 104, 1995.
294. Naslund I., Bo N., Bo L. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. *Acta Oncol* vol 33-4, pag 397-402, 1994.
295. NCI-PDQ Physician Statement: Bladder Cancer - Update 6/00. National Cancer Institute, Bethesda, USA. [Cancernet:http//cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)
296. Salminen E. External-beam radiation treatment of urinary bladder carcinoma. *Acta Oncol* vol 29, pag 909-14, 1990.
297. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et Al The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages TA and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *Journal of Urology* 153(6), pag 1823-1827, 1995.
298. Quilty P.M., Duncan W. Treatment of superficial (T1) tumours of the bladder by radical radiotherapy. *Br J Urol* 58, pag 147, 1986.
299. Jansson S., Pedersen J., Westman G. Bladder carcinoma- a 20 year review of radical irradiation therapy. *Radiother Oncol* 22, pag 111-7, 1991.
300. Davidson S.E., Symonds R.P., Snee M.P., et Al. Assesment of factors influencing the outcome of radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol* 66, pag 288-93, 1990.
301. Greven K.M., Solin L.J., Hanks G.E. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 65, pag 908-12, 1990.
302. de Neve W., Lybeert M.L., Goor G. et Al T1 and T2 carcinoma of the urinary bladder: long term results with external preoperative, or interstitial radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23, pag 299-304, 1992.
303. Moonen L.M., Horenblas s., van der Voet J.C., et Al. Bladder conservation in selected T1G3 and muscle-invasive T2-T3a bladder carcinoma using combination therapy of surgery and iridium-192 implantation. *Br J Urol* 74, pag 322-7, 1994.
304. Sengelov L., von der Maase Radiotherapy for bladder cancer. Review article. *Radiother Oncol* 52, pag 1-14, 1999.
305. Sengelov L., Klintorp S., Havsteen H., et Al. Treatment outcome following radiotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Radiother Oncol* 44, pag 53-58, 1997.
306. Jenkins, B. J., England H. R., Fowler C. G., et al.: Chemoterapy for carcinoma in situ of the bladder. *Br. J. Urol.* 61:326, 1988b.
307. Needles B., Yagoda A., Sogani P., et al.: Intravenous cisplatin for superficial bladder tumor. *Cancer*, 50:1722, 1982.
308. Mulders PFA, Hoekstra WJ, Heybroek RPM, Schapers ALM, Oosterhof GON, Debruyne FMJ: Prognosis and treatment of T1G3 bladder tumors. A prognostic factor analysis of 121 patients. *Eur. J. Cancer* 30: 914-17;1994
309. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hoehnfellner R: Radical cystectomy - often too late. *Eur. Urol.* 13:361-67;1987.

310. Comeri GC; Belvisi P; Conti G; Cretarola E; Duvia R; Furgoni R; Gianneo E; Radice GP: Role of BCG in T1G3 bladder transitional cell carcinoma (TCC): our experience. *Arch Ital Urol Androl*, 1996 Feb, 68:1, 55-9
311. Cutler SJ, Heney NM, Friedell GH: Longitudinal study of patients with bladder cancer: factors associated with disease recurrence and progression. In: Bonney WW, Prout GR: *Bladder Cancer*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1982, pp.35-46.
312. Freeman JA, Esrig D, et al: Radical Cystectomy for High Risk Patients With Superficial Bladder Cancer in the Era of Orthotopic Urinary Reconstruction. *CANCER* 76:833-839,1995
313. Marcelli G; Bottanelli A; Scattoni V; Baroni GP; Rovellini P; Sciaraffia G; Toia G: T1G3 transitional bladder neoplasms: what to do? *Arch Ital Urol Androl*, 1996 Feb, 68:1, 67-9
314. Boccon-Gibod L, Leleu C, Herve JM, Belas M, Steg A: Bladder tumors invading the lamina propria (stage T1): influence of endovesical BCG therapy on recurrence and progression. In: FMJ Debruyne, L Denis, APM van der Meijden (Eds): *BCG in superficial bladder cancer*. Alan R Liss, New-York 1989, pp. 161-170.
315. Pfister C, et al: T1 G3 bladder tumors: the respective role of BCG and cystectomy. *Prog Urol*, 1995 Apr, 5:2, 231-7
316. Herr HW: Risk-benefit ratio of intravesical BCG: indications for cystectomy after initial conservative approach. In: Bohle A, Jocham D (Eds): *Optimal therapy for patients with high-risk superficial bladder cancer: controversy and consensus*. The Medicine Publishing Fundation, UK, 1997, pp. 97-102.
317. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V.:Cystectomy for bladder cancer: contemporary series. *J. Urol.* 165:1111-16;2001
318. Kamat AM, Lamm DL: Current trends in intravesical therapy for bladder cancer. *Contemp. Urol.* 12:64;2000
319. Orsola A, Palou J, Xavier B et al: Primary bladder carcinoma in situ: assessment of early BCG response as a prognostic factor. *Eur. Urol.* 33:457;1998.
320. Messing, E.M., and Catalona, W. Urothelial tumours of the urinary tract. In :Campbell's Urology. Edited by P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan, Jr et al. Philadelphia. W.B.Saunders, Vol.3, Chapt.77, pp2327, 2410, 1998
321. Greene, L.F., Hanash, K.A. and Farrow, G.M. Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder?. *J.Urol.* 1973, 110:205-8.
322. Leblanc, B., Duclos, A.J., Bernard, F. et al. Long term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J.Urol.* 1999, 162:1946-50
323. Heney, N.M., for National Bladder Cancer Collaborative Group A Superficial bladder cancer : progression and recurrence. *J.Urol.* 1983, 130:1083-87
324. Holmang, S., Hedelin, H., Aderstrom, C. et al Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors *J.Urol.* 1999, 162:702-7

325. Nam,R.K., Redelmeier,D.A., Spiess,P.E et al.. Comparison of molecular and conventional strategies for follow-up of superficial bladder cancer using decision analysis J.Urol 2000,163:752-7.
326. Badalament, R.A. Editorial: is the role of cystoscopy in the detection of bladder cancer really declining? J.Urol. 159,399-400, 1998.
327. Hall,R.R.,Parmar,R.K.,Richards,A.B. et al. . Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with bladder cancer and adjuvant intravesical chemotherapy. BMJ, 1994, 308:257-61
328. Thompson,R.A. Jr Campbell,E.W., Kramer,H.C. et al. Late invasive recurrence despite long term surveillance for superficial bladder cancer. .. J.Urol. 1993,149, 1010-3
329. Herr,H.W.. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumours: 15 year outcome J.Urol. 2000,163,60-2
330. Oge, O., Erdem,E.,Atsu,N. et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low-grade pTa bladder tumor. Eur.Urol. 2000,37:271-4
331. Morris,S.B., Shearer,R.J. Gordon,E.M. Superficial bladder cancer: timing of check cystoscopies in the first year. Br. J.Urol. 1993,72:446-8
332. Kent,D.L., Schacter,R., Sox,H.C.,Jr. et al. Efficient scheduling of cystoscopies in monitoring for recurrent bladder cancer . Med. Decis. Making 1989,9:26-37.
333. Olsen,L.H., Genster,H.G. Prolonging follow-up intervals for non invasive bladder tumors: a randomized controlled trial Scand.J.Urol. Nephrol. Suppl. 1995,172:33-6
334. Morgan JD,Bowsher W,Griffiths DF,Matthews PN Rationalisation of follow-up in patients with non invasive bladder tumours. A preliminary report.Br. J Urol. 1991,67:158-61
335. Abel,P.D. Follow-up of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder:the case for a change in policy Br. J.Urol. 1993,72:135-8
336. Droller,M.C Editorial: urothelial cancer: mucosally confined disease can be aggressive. J.Urol. 2000,163:79-80
337. Denholm,S.W., Conn,I.G., Newsam,J.E. . Morbidity following cystoscopy: comparison of flexible and rigid techniques Br.J.Urol. 1990,66:152-5
338. Westenfelder,M., Rosset,K., and Pelz,K. Development of nosocomial and iatrogenic urinary tract infection (UTI) following urological interventions. A prospective clinical study. Scand.J.Urol.Nephrol. Suppl.1987,104:59-63.
339. Sanders,W.R. Cancer of the bladder. Fragments forming urethral plugs discharged in the urine.: concentric colloid bodies Edinburgh J.Med. 1864,10:273-8.
340. Papanicolaou,G.N. and Marshall,V.F Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. Science,1945,101:519-23

341. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after the Second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991 *Acta Cytol.* 1993,37:115-8
342. Koss, L.G., Deitch, D., Ramanathan, R. et al. Diagnostic value of cytology of voided urine *Acta Cytol.* 1985,29:810-13
343. Baltaci, S., Suzer, O., Ozer, G. et al. The efficacy of urinary cytology in the detection of recurrent bladder tumours *Int. J. Urol. Nephrol.* 1996,28:649-52
344. Wiener, H.G., Voojis, G.P. et al. Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer *Acta Cytol.* 1993,37:163-5
345. Murphy, W.M. Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasm *Hum. Path.* 21:886, 1990
346. Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski, Murphy WM The accuracy of urinary cytology in daily practice. *Cancer* 1999, 25;87:118-28
347. Malik SN, Murphy WM. Monitoring patients for bladder neoplasms: what can be expected of urinary cytology consultations in clinical practice. *Urol.*, 1993 54:62-6.
348. Brown, FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening?. *Urol. Clin. North. Am.* 2000, 27:25-37
349. Kannan, V., and Bose, S. Low grade transitional cell carcinoma and instrument artifact. A challenge in urinary cytology *Acta Cytol.* 1993,37:899-02
350. Loveless, K.J. The effects of radioation upon the cytology of benign and malignant bladder epithelia *Acta Cytol.* 1973,17:355-56.
351. Murphy, W.M., Soloway, M.S., and Finebaum, P.J. Pathological changes associated with topocal chemotherapy for superficial bladder cancer *J. Urol.* 1986, 126:461-4
352. De la Rosette, J.J., Hubregtse, M.R., Wiersman, A.M. et al. Value of urine cytology in screening patients with prostatitis syndromes *Acta Cytol.* 1993,37:710-3.
353. Novicki, D.E.K, Stern, J.A, Nemecek, R. et al. Cost effective evaluation of indeterminate urinary cytology *J. Urol.* 1998, 160:734-6
354. Walzer, Y. And Soloway, M Should the follow-up of patients with bladder cancer include routine excretory urography? *J. Urol* 1983, 130: 672-4.
355. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C et al. Long term follow-up of a bladder carcinoma cohort. Routine follow-up urography is not necessary *J. Urol.* 1998, 160:45-48
356. Hession P, Flynn P, Paul N. et al. Intravenous urography in urinary tract surveillance in carcinoma of the bladder *Clin. Radiol* 1999, 54:465-7.
357. Hurler, R., Losa, A. Manzetti, A et al. Upper urinary tract tumours developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. *Urology*, 1999, 53:1144-8.
358. Palou, J., Salvador, J., Millan, F et al. Management of superficial transitional cell carcinoma in the intramural ureter: what to do *J. Urol.* 2000, 163:744-7

359. Vallencien, G., Veillon, B., Charton, M., Brisset, J.M. Can transabdominal ultrasonography of the bladder replace cystoscopy in the follow-up of superficial bladder cancer? *J.Urol.* 1986,136,32-4.
360. Petersen, S.E., Lundbeck, F., Bransborg, O., et al. Transabdominal ultrasonography plus urine cytology in control of benign bladder. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 1989,125,121-5
361. Zuloaga, Gomez A., Luis Ortiz, J., Noguera Ocana, M. et al. . Diagnosis and follow-up of superficial bladder tumors non-invasive techniques *Arch.Esp.Urol.* 1990,43,21-3.
362. Kent, D.L., Nease, R.A. Sox, H.C. Jr. et al. Evaluation of non-linear optimization for scheduling of follow-up cystoscopies to detect recurrent bladder cancer .*Bladder Cancer follow-up Group Med. Decis Making* 1991,11,240-8.
363. Boccon Gibod, L., Le Portz, B., Godefroy, D. Steg, A. Suprapubic ultrasonography in the follow-up of superficial bladder tumor *Eur.Urol.* 1985,11,317-9.
364. Brun, B., Gammelgaard, J., Christoffersen, J. Transabdominal Dynamic ultrasonography in detection of bladder tumor? *J.Urol.* 1984,132,19-20.
365. Berlac, P.A., Holm, H.H. Bladder tumor control by abdominal ultrasound and urine cytology *J.Urol.* 1992,147,1510-12
366. Guilliford, M.C., Petruckevitch A, Burney, P.G Can efficiency of follow up for superficial bladder cancer be increased?. *Ann. R.Coll.Surg.Engl.* 1993,75:57-61
367. Droller, M.J. Editorial: Markers in bladder cancer – issue to consider *J.Urol.* 1998,160,2009-10





## 8. APPENDICI



## 8.1. Elenco questionari inviati e elenco invitati Consensus Conference

## ELENCO QUESTIONARI PERVENUTI

1. ABBOLITO ANTONINO
2. ACANFORA FERDINANDO
3. ACUTI ROBERTO
4. ANDREONI GIACINTO
5. ANONIMO 1
6. ANONIMO 10
7. ANONIMO 11
8. ANONIMO 12
9. ANONIMO 13
10. ANONIMO 14
11. ANONIMO 15
12. ANONIMO 16
13. ANONIMO 17
14. ANONIMO 18
15. ANONIMO 19
16. ANONIMO 2
17. ANONIMO 20
18. ANONIMO 21
19. ANONIMO 22
20. ANONIMO 23
21. ANONIMO 24
22. ANONIMO 25
23. ANONIMO 26
24. ANONIMO 27
25. ANONIMO 28
26. ANONIMO 29
27. ANONIMO 3
28. ANONIMO 30
29. ANONIMO 31
30. ANONIMO 32
31. ANONIMO 33
32. ANONIMO 34
33. ANONIMO 35
34. ANONIMO 36
35. ANONIMO 37
36. ANONIMO 38
37. ANONIMO 39
38. ANONIMO 4
39. ANONIMO 40
40. ANONIMO 41
41. ANONIMO 42
42. ANONIMO 43
43. ANONIMO 44
44. ANONIMO 45
45. ANONIMO 46
46. ANONIMO 47
47. ANONIMO 48
48. ANONIMO 49
49. ANONIMO 5
50. ANONIMO 50
51. ANONIMO 51
52. ANONIMO 52
53. ANONIMO 53
54. ANONIMO 54
55. ANONIMO 55
56. ANONIMO 56
57. ANONIMO 57
58. ANONIMO 6
59. ANONIMO 7
60. ANONIMO 8
61. ANONIMO 9
62. ANONIMO 58
63. ANONIMO 59
64. ANONIMO 60
65. ANONIMO 59
66. **ARAGONA CARLO,**  
SALVATORE ROTONDO,  
ANTONELLO PICCOLO,  
E. CALDARERA, LUCA  
SPINNATO, E. MASTROENI,  
F. MOLINO, C. BASILICO'.
67. ARNAUDI ROBERTO
68. BELMONTE PIETRO
69. BIZZINI STEFANO
70. BOCCAFOSCHI CARMELO
71. BORIN DARIO
72. BOZZO WALTER
73. **BULI PIERFRANCESCO,**  
ANDREI FRANCESCO,  
GIANNONE VINCENZO,  
BORDINI ROBERTO
74. CANALE MAURO
75. CANTONI CARLO
76. CARUSO GIACOMO MARIO
77. CASADEI ROMANO ITALICO
78. CASCONI SALVATORE
79. **CATALANO GIUSEPPE,**  
LOIERO GAETANO, MORANA  
CARMELO
80. CAVAGNA MARINA
81. COMERI GIANCARLO
82. CONTI GIARIO
83. COPPOLA PIETRO
84. CURTO GAETANO

85. CUSCUNA' DANIELE  
86. D'ALESSANDRO MASSIMO  
87. D'ELIA MARCO  
88. D'URSO LEONARDO  
89. DE ANGELIS MICHELE  
90. DE CARLI PIERO  
91. DI LORENZO ANGELO  
92. DI PALMA PAOLO  
93. DI PIETRO GIOVANNI  
94. DI SANTO VINCENZO  
95. DIAMBRINI MAURIZIO  
96. FANASCA ANGELO  
97. FEDELINI MAURIZIO  
98. FRANCESCA FRANCESCO  
99. FRIGOLA MAURO  
100. FURGONI PAOLO  
101. GALLI MAURO  
102. GALLUCCI MICHELE, ALCINI ANTONIO, PATRICK GRACE, FLAMMA GERARDO  
103. GARZILLI CRESCENZO  
104. GASPARI GIUSEPPE  
105. GIACCARDI GIANCARLO  
106. GIANDOMENICO GIOVANNI  
107. GUAITOLI PAOLO  
108. GUAZZIERI STEFANO  
109. HUSSEIN JALLOUS  
110. IELAPI VINCENZO  
111. IMBRIANI EMILIO  
112. LA ROSA PASQUALE  
113. LATTARULO DONATO  
114. LAUDI GIUSEPPE  
115. LENTINI MASSIMO  
116. LISSONI GIUSEPPE  
117. LONGO ANTONIO  
118. LORETO ANDREA  
119. LORETO NICOLA  
120. LUCCARELLI SALVATORE  
121. LUNGHI FRANCESCO  
122. LUSENTI CARLO  
123. LUZZI LUZIO  
124. MANCINI ANGELO  
125. MARELLA GIOVANNI  
126. MASSARI DOMENICO  
127. MEAZZA ATTILIO  
128. MECCARIELLO CLEMENTE  
129. MONTANARI FRANCESCO  
130. MORA ANDREA  
131. MORANA FELICE  
132. MOTTA LUIGI  
133. MURARO GIOVANNI BATTISTA  
134. MUTO GIOVANNI  
135. NAPOLI MATTEO  
136. NISTICO' CARLO  
137. NOTARO MASSIMO  
138. ODDI NAZZARENO  
139. PAOLUZZI MAURO  
140. PELOSI LORIS  
141. PERACHINO MASSIMO  
142. PEZZETTA VALDI  
143. PICCINELLI ALESSANDRO  
144. PICCOLOTTI DAVID  
145. PRATA MARIO  
146. PRESTINI GIOVANNI  
147. PUPPO PAOLO  
148. SANSEVERINO ROBERTO  
149. SANTINI MARZIO  
150. SANTORO PASQUALE  
151. SEPE GIUSEPPE  
152. SEREN PIERMARCO  
153. SEVERINI GIUSEPPE  
154. SORRENTINO MICHELANGELO  
155. SPATAFORA SEBASTIANO  
156. TAMAI ALDO  
157. TEMPESTA ANTONIO  
158. TESTA GIANFRANCO, STRADOCINI MARINO, TOFANO ANTONIO, VARRIALE ORESTE, URICCHIO FRANCESCO.  
159. TRIPODI VINCENZO  
160. UCCIERO GIUSEPPE  
161. VACCA GIAMPIERO  
162. VACILOTTO DANIELE  
163. VALENTI PRIMO  
164. VAVASSORI IVANO, MANZETTI ALBERTO  
165. VECCHIO DANIELE  
166. VIGGIANI FARBIZIO  
167. ZA ALESSANDRO  
168. ZACCAGNINO BARTOLOMEO  
169. ZUMBO GIUSEPPE

- |     |  |     |                                  |
|-----|--|-----|----------------------------------|
| 1.  | ACANFORA FERDINANDO                    | 37. | PAPPAGALLO GIANLUIGI (L.)        |
| 2.  | ARCANGELI GIORGIO                      | 38. | PERACHINO MASSIMO (L.)           |
| 3.  | BARBIERI ANTONIO (sost.<br>Cortellini) | 39. | PIZZOCARO GIORGIO                |
| 4.  | BARDARI FRANCO                         | 40. | PUPPO PAOLO                      |
| 5.  | BASSI PIERFRANCESCO (L.)               | 41. | RACITI GIOVANNI (L.)             |
| 6.  | BELMONTE PIETRO (sost.<br>Fiaccavento) | 42. | RINNOVATI ANDREA                 |
| 7.  | BOSSI ALBERTO (L.)                     | 43. | SERRETTA VINCENZO (L.)           |
| 8.  | BULGARELLA ANDREA                      | 44. | SPATAFORA SEBASTIANO             |
| 9.  | BULI PIERFRANCESCO (+3 – 4<br>Coll.)   | 45. | STUBINALLY ROBERT                |
| 10. | CARLUCCIO GIANCAMILLO                  | 46. | VALENTI PRIMO                    |
| 11. | CATANZARO MARIO (sost.<br>Catanzaro)   | 47. | VECCHIO DANIELE (sost.<br>Molon) |
| 12. | CICALESE VIRGILIO                      |     |                                  |
| 13. | CONTI GIARIO NATALE                    |     |                                  |
| 14. | CORTESI ENRICO                         |     |                                  |
| 15. | CUSCUNA' DANIELE                       |     |                                  |
| 16. | D'URSO LEONARDO —                      |     |                                  |
| 17. | DI LALLO ALESSANDRA (L.)               |     |                                  |
| 18. | FONTE ALDO (sost. Fontanella)          |     |                                  |
| 19. | FRANCESCA FRANCESCO                    |     |                                  |
| 20. | FRANZINI ALDO (sost.<br>Fanciullacci)  |     |                                  |
| 21. | FURGONI PAOLO                          |     |                                  |
| 22. | GARZILLI CRESCENZO                     |     |                                  |
| 23. | HURLE RODOLFO (L.)                     |     |                                  |
| 24. | LALANNE MICHAEL G.                     |     |                                  |
| 25. | LARCHER PIERO                          |     |                                  |
| 26. | LEIDI GIANNI LORENZO                   |     |                                  |
| 27. | LORETO NICOLA                          |     |                                  |
| 28. | MAFFEZZINI MASSIMO                     |     |                                  |
| 29. | MANDRESSI ALBERTO (L.)                 |     |                                  |
| 30. | MARTINENGO CARLO                       |     |                                  |
| 31. | MATTIOLI STEFANO                       |     |                                  |
| 32. | MESSINA CATERINA                       |     |                                  |
| 33. | MIGLIARI ROBERTO (L.)                  |     |                                  |
| 34. | MUTO GIOVANNI                          |     |                                  |
| 35. | NAPOLI MATTEO                          |     |                                  |
| 36. | ORESTANO FAUSTO                        |     |                                  |

*M. Confalonieri + Failla (Aventis)*



*Angassini Arti Grafiche*  
*Genova*  
*Settembre 2002*