

CARCINOMA DELLA VESCICA

Coordinatore: Cora N. Sternberg

Estensori: G. Arcangeli
P. Bassi
F. Calabrò
R. Colombo
C. De Bartolomeo
V. Donato

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIOM (V. Lorusso)
AIRO (M. Orsatti)
SIU (V. Serretta)
SIURO (A. Bertaccini)

INDICE

1. EPIDEMIOLOGIA

- 1.1 Incidenza e mortalità
- 1.2 Fattori di rischio
- 1.3 Screening

2. PATOLOGIA E BIOLOGIA

- 2.1 Biologia molecolare
- 2.2 Istologia

3. DIAGNOSI

- 3.1 Sintomi
- 3.2 Indagini diagnostiche

4. STADIAZIONE

- 4.1 Diagnostica per immagini
- 4.2 Resezione endoscopica
- 4.3 Classificazione

5. PROGNOSI

- 5.1 Neoplasie vescicali non infiltranti
- 5.2 Neoplasie infiltranti
- 5.3 Malattia metastatica

6. TERAPIA

- 6.1 Malattia superficiale
 - 6.1.1 TUR
 - 6.1.2 RE-TUR
 - 6.1.3 Resezione a fluorescenza
 - 6.1.4 Terapie endovesicali
- 6.2 Malattia localmente avanzata
 - 6.2.1 TUR
 - 6.2.2 Cistectomia radicale
 - 6.2.3 Chemioterapia neoadiuvante
 - 6.2.4 Chemioterapia neoadiuvante e conservazione di vescica
 - 6.2.5 Chemio-radioterapia e conservazione di vescica
 - 6.2.6 Chemioterapia adiuvante
 - 6.2.7 Radioterapia palliativa
- 6.3 Malattia metastatica
 - 6.3.1 Chemioterapia in pazienti fit
 - 6.3.2 Chemioterapia in pazienti non fit o anziani
 - 6.3.3 Chemioterapia di seconda linea
 - 6.3.4 Radioterapia palliativa
 - 6.3.5 Chirurgia della malattia residua

7. FOLLOW UP

1. EPIDEMIOLOGIA

1.1 Incidenza e mortalità

In Europa nel 2006 sono stati diagnosticati 104.400 nuovi casi di carcinoma vescicale, dei quali 82.800 negli uomini e 21.600 nelle donne con un rapporto maschio:femmina di 3,8 : 1. Il carcinoma vescicale è responsabile del 4,1% delle morti per cancro nell'uomo e del 1,8% nelle donne (1).

In Italia l'incidenza del carcinoma vescicale è aumentata in entrambi i sessi in maniera più evidente nel gruppo di età superiore a 65 anni. Ciononostante i tassi di mortalità hanno avuto una riduzione statisticamente significativa in entrambi i sessi (2).

Al momento della diagnosi circa il 70% dei tumori vescicali non infiltra la muscolatura, mentre il 30% si presenta con infiltrazione della muscolare. Tra i pazienti trattati con cistectomia radicale circa il 57% ha una malattia infiltrante la muscolatura al momento della diagnosi, mentre il 43 % si presenta con malattia non infiltrante che ha avuto una progressione a malattia infiltrante nonostante i trattamenti per preservare la vescica (3).

Circa 1/3 dei pazienti con carcinoma vescicale infiltrante la tonaca muscolare hanno metastasi non visibili al momento del trattamento del tumore primitivo, mentre circa il 25% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale, presenta metastasi linfonodali al momento del trattamento chirurgico.

In Europa nel periodo 1995-1999, il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo diagnosi di carcinoma vescicale è stato del 66% (67% nei maschi e 62% nelle femmine). La sopravvivenza relativa a 5 anni si riduce nettamente con l'aumento della età passando dall'85% per il gruppo di pazienti tra 15 e 45 anni al 54% nel gruppo di pazienti con età superiore a 75 anni (4).

1.2 Fattori di rischio

Fumo di sigaretta.

Il fumo di sigaretta è sicuramente il fattore di rischio più riconosciuto per il carcinoma vescicale ed una chiara relazione causa-effetto è stata stabilita (5)

L'incidenza di carcinoma vescicale è direttamente correlata alla durata ed al numero di sigarette fumate (6).

E' stata anche osservata una riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma vescicale dopo cessazione del fumo. La riduzione rischio è del 40% tra 1 e 4 anni dopo la sospensione del fumo e raggiunge il 60% dopo 25 anni (6).

Esposizione ad agenti chimici occupazionali.

Gli agenti chimici occupazionali rappresentano il secondo più importante fattore di rischio per il carcinoma vescicale essendo responsabili di circa il 20-25% dei casi di carcinoma vescicale. Le sostanze principalmente coinvolte sono i derivati del benzene e le arilamine. Le professioni nelle quali la esposizione a queste sostanze è più frequente sono quelle in cui vengono utilizzati coloranti, gomme, tessuti, vernici, cuoio e prodotti chimici (7).

Grazie allo sviluppo di leggi per la tutela dei lavoratori, queste sostanze contribuiscono in maniera minima alla incidenza di carcinoma vescicale nei paesi europei ed una riduzione di incidenza di carcinoma vescicale da agenti chimici occupazionali è stata rilevata in una analisi su 11 studi caso-controllo condotta in paesi europei tra il 1976 ed il 1996 (8).

Radioterapia

Un aumentato tasso di secondi tumori vescicali è stato evidenziato in pazienti sottoposte a radioterapia per neoplasie vescicali con un rischio relativo da 2 a 4 (9)

Fattori dietetici

Molti fattori dietetici sono stati associati allo sviluppo di carcinoma vescicale, ma i dati degli studi sono controversi. Al momento esiste limitata evidenza della relazione tra fattori dietetici e

carcinoma vescicale. Una meta-analisi di 38 articoli sulla dieta e carcinoma vescicale supporta la ipotesi che il consumo di frutta e vegetali riduca il rischio di carcinoma vescicale (10).

Infezioni urinarie croniche

Il carcinoma vescicale infiltrante ed in particolare in carcinoma a cellule squamose è direttamente correlato alla presenza di infezioni urinarie croniche. Nell'Africa del Nord e nell'Asia orientale la maggior parte dei carcinomi vescicali sono causati dalla Schistosomiasi. Questa infezione è responsabile di circa il 10% dei carcinomi vescicali nei paesi in via di sviluppo e del 3% dei casi globali (11).

1.3 Screening

Lo screening può essere effettuato con indagini non invasive come la ricerca di ematuria e la citologia urinaria. Programmi di diagnosi precoce sono stati suggeriti per popolazioni ad alto rischio come i forti fumatori (12) o lavoratori con rischio occupazionale (13).

Al momento non ci sono dati conclusivi sulla riduzione di mortalità per carcinoma vescicale in seguito a programmi di screening.

In conclusione il fumo attivo e passivo continuano a d essere i maggiori fattori di rischio conosciuti (**livello di prova III**) e la più importante prevenzione primaria è la cessazione del fumo attivo e passivo (**Forza della raccomandazione: A**)

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92.
2. Zanetti R, Giacomini A. Urinary tract cancer: kidney and urinary bladder. In: Crocetta E et al. E. Cancer trends in Italy: figures from the cancer registries 1980-1997. Epidemiologia e Prevenzione. 2004.
3. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001;165(1):47-50.
4. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8(9):773-83.
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1-1438.
6. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86(2):289-94.
7. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002;10(6):311-22.
8. Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003;14(10):907-14.
9. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder Cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2005;174:107-11.
10. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000;151(7):693-702.
11. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030-44.
12. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, Granig T, Mikuz G, Bartsch G et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. *BJU Int*. 2008;102(3):291-6.
13. Felkner SA, Delclos GL, Lerner SP, Burau KD, Wood SM, Lusk CM et al. Bladder cancer screening program for a petrochemical cohort with potential exposure to beta-naphthylamine. *J Occup Environ Med* 2003;45(3):289-94.

2. PATOLOGIA E BIOLOGIA

2.1 Biologia molecolare

Alterazioni molecolari nella tumorigenesi e nella progressione

Differenti quadri genotipici e fenotipici sono associati agli stadi iniziali di malattia rispetto agli stadi più avanzati.

Mutazioni del cromosoma 9 e mutazioni di RAS e di FGFR3 sono evidenti nella maggior parte se non in tutti i tumori superficie papillari non invasivi (Ta), ma solo in una piccola percentuale dei tumori vescicali infiltranti.

Al contrario, delezioni di 3p, 5q, 10q (locus PTEN), 11p, 13q (locus RB) 17p (locus TP53) e 18q (locus DCC) sono assenti o molto rari nei tumori Ta, ma sono stati frequentemente osservati nel carcinoma vescicale infiltrante.

Sulla base di questi dati è stato proposto un nuovo modello di tumorigenesi nel quale 2 separate vie genetiche regolano la evoluzione delle neoplasie vescicali superficiali (1;2).

Numerosi marcatori molecolari sono stati individuati e hanno dimostrato di poter correlare con lo stadio e con la prognosi.

Al momento questi marcatori prognostici molecolari non possono essere utilizzati nella pratica clinica per la mancanza di larghi studi prospettici di validazione

Oncogeni e geni soppressori

I geni umani RAS rappresentano una famiglia di oncogeni originariamente identificati nelle linee cellulari di carcinoma uroteliale T24. Nonostante molti gruppi abbiano valutato i gen RAS nel carcinoma vescicale,, il loro ruolo biologico ed il conseguente significato clinico restano ancora da comprendere

Anche se molti recettori di fattori di crescita, come il fattore do crescita epidermoidale, sono risultati overespressi nel carcinoma vescicale, solo il recettore 3 per il fattore di crescita fibroblastico (FGFR3) è stato dimostrato essere specificamente mutato nel carcinoma vescicale superficiale (3). Fino al 75% dei tumori Ta presenta mutazioni di FGFR3, mentre alterazioni di questo gene non sono state riscontrate nei tumori Tis, rafforzando l'idea che molteplici meccanismi molecolari siano coinvolti nella tumorigenesi del carcinoma vescicale.

Alterazioni di p53 e del gene soppressore RB sono state documentate nel carcinoma vescicale. Le alterazioni più frequenti consistono in mutazioni negli esoni 5 e 11 di TP53 e nella perdita della funzione di RB. Questo meccanismo è stato identificato in circa il 60% delle linee di carcinoma vescicale umano testate.

Una chiara correlazione tra lo stato di p53, la sensibilità alla chemioterapia e la prognosi, non è ancora stato stabilito. I risultati in questo senso sono infatti contraddittori, con alcuni studi che dimostrano una resistenza a M-VAC in caso di alterata espressione di p53 (4) ed altri che suggeriscono il contrario (5).

In conclusione, la decisione terapeutica non può al momento essere presa sulla base dei marcatori molecolari (**livello di prova V; Forza della raccomandazione E**)

2.2 Istologia

I tipi istologici più frequenti nel carcinoma vescicale sono:

- Carcinoma a cellule transizionali
- Adenocarcinoma
- Carcinoma a cellule squamose
- Carcinoma a piccole cellule

Più del 90% dei tumori uroteliali origina dalla vescica, l'8% dalla pelvi renale ed il rimanente 2% prende origine dall'uretere o dall'uretra.

In occidente la maggior parte dei carcinomi vescicali sono carcinomi a cellule transizionali mentre il carcinoma a cellule squamose e l'adenocarcinoma rappresentano il 5% ed il 2% di questi tumori.

L'adenocarcinoma origina più frequentemente dalla cupola vescicale da residui dell'uraco, ma può anche originare dal trigono.

Il carcinoma epidermoidale o a cellule squamose è spesso associato con irritazione vescicale cronica o con infezioni. Il carcinoma a cellule squamose legato alla schistosomiasi differisce dal carcinoma a cellule squamose osservato in Europa o negli USA.

La coesistenza di diversi tipi istologici si può osservare in alcuni casi. Isole di carcinoma squamoso o meno comunemente di adenocarcinoma si possono osservare nelle lesioni infiltranti. Generalmente sono legate ad una prognosi peggiore.

Anatomia patologica

L'esame istologico deve includere una descrizione del tipo istologico o dei vari tipi istologici presenti, se più di uno.

Le seguenti caratteristiche dovrebbero sempre essere descritte in campioni di tessuto ottenuti da una TUR:

1. grado
2. estensione del livello di infiltrazione
3. quantità di tessuto muscolare presente nel campione
4. eventuale presenza di invasione vascolare o linfatica

Per campioni provenienti da cistectomia radicale è necessario che vengano descritte le seguenti caratteristiche:

1. numero e grandezza delle lesioni neoplastiche
2. architettura delle lesioni (papillare, sessile, piatta)
3. caratteristiche della parte infiltrante
4. presenza ed estensione della infiltrazione al grasso perivescicale o a strutture adiacenti
5. presenza di CIS
6. presenza di invasione vascolare o linfatica
7. numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi asportati
8. margini radicali

BIBLIOGRAFIA

1. Eble JN. Tumors of the urinary system. In: IARC Press. Lyon: 2004.
2. Dalbagni G, Presti J, Reuter V, Fair WR, Cordon-Cardo C. Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* 1993;342(8869):469-71.
3. Billerey C, Chopin D, Aubrio-Lorton MH, Ricol D, Gil Diez de Medina S, Van Rhijn B et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 2001;158(6):1955-9.
4. Edelman MJ, Meyers FJ, Miller TR, Williams SG, Gandour-Edwards R, DeVere White RW. Phase I/II Study of Paclitaxel, Carboplatin, and Methotrexate in Advanced Transitional Cell Carcinoma: A well-tolerated Regimen with Activity independent of p53 Mutation. *Urol* 2000;55(4):521-5.
5. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant M-VAC. *J Clin Oncol* 1995;13 (6):1384-90.

3. DIAGNOSI

3.1 Sintomi

La macroematuria totale monosintomatica è il principale e spesso unico segno osservato nei pazienti con neoplasia vescicale (**livello di prova III**) (1-2). Le forme Ta-T1 si manifestano raramente con disturbi solo di tipo irritativo (urgenza minzionale, pollachiuria, stranguria) che al contrario sono di frequente osservazione nei pazienti con carcinoma in situ. Neoplasie insorgenti in prossimità del collo vescicale o coinvolgenti l'uretra possono causare ritenzione acuta d'urina. I suddetti sintomi e segni sono anche tipici della neoplasia vescicale muscolo-invasiva; di questi quelli più comunemente osservati sono: sindrome urgency-frequency, disuria e algie pelviche. Le algie pelviche e la presenza d'idroureteronefrosi sono tipici di malattia localmente avanzata (1-2). (**livello di prova III**)

3.2 Indagini Diagnostiche

3.2.1 Malattia locale

Ultrasonografia

L'ecografia è l'indagine iniziale nello studio delle vie urinarie; è in grado di identificare l'idronefrosi o difetti di riempimento pelvici e vescicali con la stessa accuratezza diagnostica dell'urografia.e.v. (3) (**livello di prova III**).

Urografia endovenosa

La maggior parte dei tumori vescicali si manifesta come difetti di riempimento. L'utilità di eseguire periodicamente un'urografia e.v., una volta diagnosticata una neoplasia vescicale, è ancora oggetto di discussione (4,5) (**livello di prova III**).

Citologia urinaria

L'esame citologico delle urine spontanee offre un'elevata sensibilità per le forme di alto grado, ma bassa per le neoplasie di grado basso e intermedio (6) (**livello di prova III**). L'esito di un esame citologico è strettamente operatore dipendente (7) e può essere influenzato dalla presenza di alcune situazioni concomitanti: scarso campione cellulare, infezione delle vie urinarie, presenza di calcoli o instillazioni endovesicali di chemioterapici. Tuttavia in mani esperte la specificità di un esame citologico supera il 90% (8)(**livello di prova III**).

Tests urinari molecolari

Molti studi hanno valutato il ruolo di markers urinari molecolari nella diagnosi e nel follow-up della neoplasia vescicale. Alcuni tests sono già reperibili nel mercato. Si dividono in markers solubili (BTA STAT, BTATRAK, NMP22, NMP52, BLCA-4, BLCA1, survivina, acido ialuronico, citocheratine) o cellulari (telomerasi, FISH, analisi microsatellite del DNA, DD23, prodotti di degradazione del fibrinogeno) (9). La maggior parte di questi tests ha una sensibilità superiore alla citologia urinaria nell'individuare le forme di grado basso-intermedio ma una specificità troppo bassa per poter essere ritenute una valida alternativa alla citologia urinaria (9)(**livello di prova V; Forza della raccomandazione: D**)

URO-TC e TC

La URO-TC a strato sottile e con mezzo di contrasto è usata come alternativa all'urografia e.v. nella diagnosi di neoplasie delle alte vie urinarie e rispetto a quest'ultima fornisce una migliore definizione delle pareti vescicali e di eventuali difetti di riempimento (10) (**livello di prova III**). L'accuratezza della TC nel definire l'estensione extravescicale della neoplasia varia dal 55% al 92% (**livello di prova III**) ed aumenta proporzionalmente per stadi di malattia avanzata (11). La TAC possiede una sensibilità inferiore (89%) e una specificità superiore (95%) rispetto alla RMN nell'identificare un'eventuale coinvolgimento del grasso perivescicale (12) (**livello di prova III**).

RMN

La risonanza magnetica (RM) fornisce una migliore definizione dei tessuti molli rispetto alla TC. L'accuratezza della stadiazione ottenuta dalla RMN nella diagnosi del tumore primitivo varia dal 73% al 96%. Questi valori sono circa 10-33% più alti di quelli ottenuti con la TAC (13) (**livello di prova III**).

La RM con mezzo di contrasto riesce a differenziare in maniera accurata il limite tra neoplasia e i tessuti circostanti perché, rispetto a quest'ultimi, l'aumento dei processi di neoangiogenesi, tipici della neoplasia, determina un accumulo più veloce del mezzo di contrasto (14). Inoltre la RM dinamica, in cui viene acquisita 1 immagine/secondo, riesce a fare diagnosi differenziale tra neoplasia ed un'eventuale reazione flogistica della parete secondaria ad una resezione vescicale eseguita di recente (14) (**livello di prova III**).

Uretrocistoscopia

La cistoscopia diagnostica o di follow-up si esegue in regime ambulatoriale con lo strumento flessibile. Un'accurata descrizione della posizione, delle dimensioni, del numero, dell'aspetto (papillare o solido) della neoplasia vescicale così come eventuali anomalie di aspetto della mucosa vescicale deve essere riportata nell'atto endoscopico (15). Generalmente è consigliabile l'utilizzo di un diagramma vescicale.

Resezione vescicale endoscopica (TUR)

La resezione endoscopica ha un intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. Si tratta di una manovra chirurgica, condotta solitamente in anestesia loco-regionale che si propone l'asportazione della porzione esofitica del tumore, della sua base di impianto e dei margini circostanti la base

di impianto. Affinchè l'intento stadiante della resezione sia garantito occorre che nel tessuto resecato in corrispondenza della base di impianto sia contenuto del tessuto muscolare istologicamente analizzabile.

Neoplasie < 1 cm possono essere rimosse "en bloc" includendo nel campione anche parte della tonaca muscolare alla base di impianto.

Per neoplasie > 1 cm è consigliabile resecare e raccogliere separatamente la porzione esofitica e la base di impianto con i margini perilesionali evitando, nei limiti del possibile, eccessivi danni da elettrocauterizzazione dei tessuti prelevati. I campioni devono essere inviati separatamente all'anatomo-patologo (16) **(Forza della raccomandazione: B).**

Biopsia vescicale e in uretra prostatica

Le neoplasie vescicali sono spesso multifocali e possono associarsi a carcinoma in situ (CIS). Generalmente nei pazienti con storia di neoplasia vescicale non è indicato eseguire prelievi biotipici random alla ricerca di CIS o aree di displasia in assenza di un reale sospetto (17) **(livello di prova IV)** La probabilità di trovare un CIS associato, specialmente nei tumori a basso rischio è meno del 2%(35) **(livello di prova III).**

Le biopsie a freddo, random, su mucosa vescicale apparentemente normale dovrebbero essere eseguite quando le citologie spontanee o da lavaggio vescicale sono positive o sospette per cellule tumorali maligne, in presenza di una neoplasia la cui parte esofitica non è di aspetto papillare e in presenza di aree sospette nel corso di uretrocistoscopia a luce blu previa instillazione di sostanze fotosensibilizzanti. **(Forza della raccomandazione: C)** In presenza di neoplasie sul trigono e sul collo vescicale è indicato eseguire prelievi biotipici anche in uretra prostatica perchè in tali situazioni la probabilità di un coinvolgimento uroteliale dell'uretra o dei dotti prostatici è maggiore (18) **(livello di prova IV).** Tali prelievi biotipici devono essere eseguiti con il resettore. **(Forza della raccomandazione: B)**

Cistoscopia a fluorescenza

La cistoscopia a fluorescenza si esegue utilizzando cistoscopi a luce blu, dopo instillazione intravesicale di un fotosensibilizzante, generalmente l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA) o l'hexaminolaevulinato (HAL).

Biopsie a freddo o con resettore con cistoscopi a luce blu hanno una sensibilità maggiore nell'individuare il CIS (19-21) **(livello di prova III).** Falsi positivi possono essere causati da cistite, recente instillazione vescicale o resezione endoscopica. Il beneficio sull'intervallo di tempo libero da recidiva, derivante dalla resezione vescicale con cistoscopia a luce blu è stato dimostrato in diversi studi clinici randomizzati, ma deve essere ancora provata la sua reale efficacia sul rischio di progressione e sulla sopravvivenza globale (21).

(Forza della raccomandazione: C)

Seconda resezione endoscopica transuretrale (Re-TUR)

Il rischio di trovare malattia residua dopo un'iniziale resezione vescicale (Ta, T1) è ben documentato (22-24) **(livello prova I).** Malattia residua dopo resezione di una neoplasia vescicale, istologicamente definita come T1, è stata riscontrata nel 33-53% dei pazienti (25) e inoltre la probabilità che una neoplasia Ta,T1 di alto grado sia sottostadiata e quindi muscolo-invasiva è pari al 10% (26,27).

Le indicazioni ad eseguire una resezione vescicale di completamento sono:

- iniziale resezione incompleta,
- neoformazioni multiple,
- singole neoformazioni di diametro superiore a 2 cm
- assenza nel pezzo inviato quantità sufficiente di tonaca muscolare.

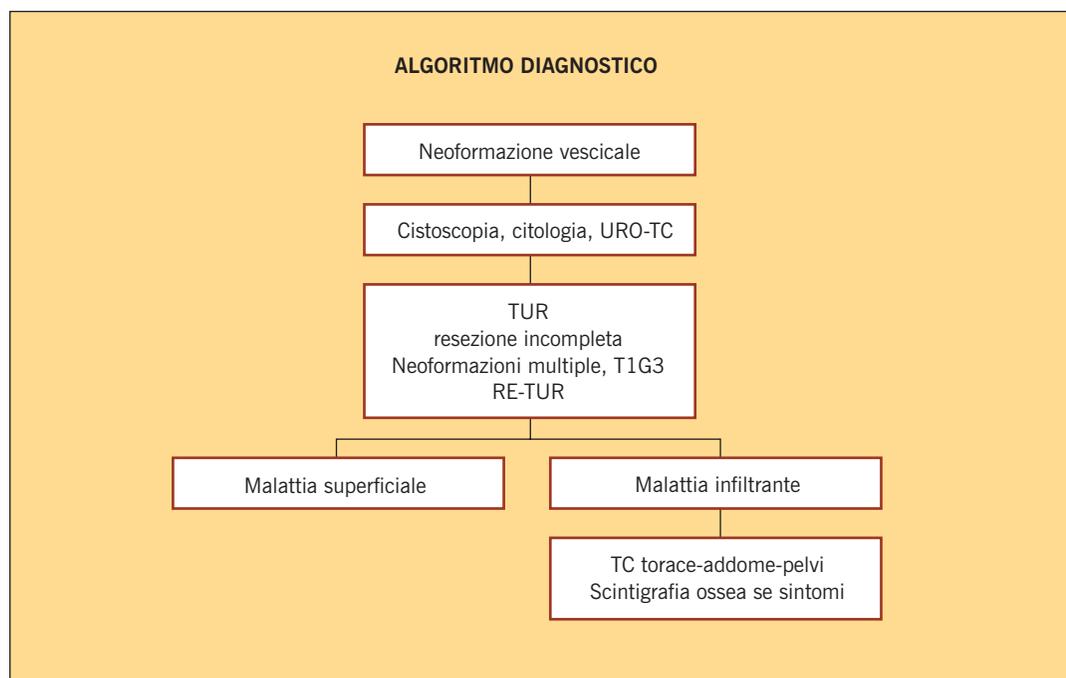
E' ben dimostrato che una seconda resezione vescicale, se la prima è stata incompleta o sulla progressa base d'impianto di una neoplasia di alto grado, contribuisce ad aumentare la sopravvivenza libera da recidiva e progressione (28) **(livello di prova I).** Attualmente non c'è nessun consenso sulla strategia e i tempi di esecuzione di una seconda resezione vescicale anche se la maggior parte degli autori la eseguono tra le 2-6 settimane dopo la prima resezione vescicale.

(Forza della raccomandazione: B).

3.2.2 Malattia metastatica

La TC e la RM hanno la medesima sensibilità (range: 48-87%) e specificità nella valutazione della malattia linfonodale (29,30) (**livello di prova III**). Il limite di definizione per entrambe le procedure è di 8 mm per i linfonodi pelvici e di 10 mm per i linfonodi addominali (31,32).

La TC e la RM con mezzo di contrasto sono le indagini di prima scelta per individuare e definire eventuali metastasi epatiche e polmonari. Le metastasi ossee e cerebrali sono molto rare e di conseguenza è indicato eseguire specifiche indagini solo in presenza di segni e sintomi sospetti (33) (**livello di prova III**).



BIBLIOGRAFIA

1. Johnson EK, Daignault S, Zhang Y, Lee CT. Patterns of Hematuria Referral to Urologists: Does a Gender Disparity Exist? *Urology*. 2008 Jul 9. [Epub ahead of print]
2. Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics—where do we stand? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Jul;8(7):1111-23.
3. Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. *Cancer Treat Res*. 2008;143:299-317. Review
4. Goessl C, Knispel HH, Millar K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997;157(2):480-481
5. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol* 1998;160(1):45-48
6. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Dräger BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66 (Suppl 6A):35-63
7. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt P, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003;169(6):1975-1982
8. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003;61(1):109-118
9. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47(6):736-748
10. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16(12):1670-1686

11. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):1045-1054
12. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994;193(1):239-245
13. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MR imaging and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996;6(2):129-133
14. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(6):1503-1507
15. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester R; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41(5):523-531
16. Oosterlinck W, Lobel B, Jaske G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg CN. Guidelines on Bladder Cancer. *Eur Urol* 2002; 41:105-112
17. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999;35(4):267-271
18. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;146(5):1207-1212
19. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief Ch, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D. Seven years experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69(2):260-264
20. Daniiltschenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D. Longterm benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174(6):2129-2133
21. Denziger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675-679
22. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43(3):241-245
23. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45(5):539-546
24. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001;165(3):808-810
25. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubmer G. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59(2):220-223
26. Grimm M-O, Steinhoff Ch, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vögeli, TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):433-437
27. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175(5):1641-1644
28. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, Malmström PU. Results of second look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-210
29. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):759-766
30. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994;190(2):315-322
31. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol* 1999;9(9):1722-1736
32. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991;180(2):319-322
33. Braendengen M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996;77(1):36-40

4. STADIAZIONE

In considerazione della netta differenza in termini sia di terapia che di prognosi attesa, la stadiazione delle neoplasie vescicali si propone in prima istanza di distinguere clinicamente le neo-

plasie non muscolo invasive in cui la malattia è confinata alla tonaca mucosa (stadi Ta, e Tis sec. TNM) o alla sottomucosa (stadio T1sec. TNM) dalle neoplasie con invasione delle tonaca muscolare o con superamento della stessa (stadi T2-T4 sec. TNM) [1]. La classificazione TNM 2002 rappresenta la versione più recente ed universalmente accettata [Tab. 1] (2-4).

TABELLA 1. CLASSIFICAZIONE TNM- WHO 2002

CLASSIFICAZIONE TNM 2002	
T- Tumore primario	
Tx	Materiale non sufficiente
T0	Non evidenza di malattia
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumore piatto
Ta	Non infiltrante la tonaca sottomucosa
T1	Infiltrante la tonaca sottomucosa
T2a	Infiltrante la prima metà della tonaca muscolare
T2b	Infiltrante la seconda metà della tonaca muscolare
T3a	Infiltrazione microscopica del grasso peri-vescicale
T3b	Infiltrazione macroscopica del grasso peri-vescicale
T4a	Infiltrazione organi vicini: prostata, vescicole seminali utero, vagina
T4b	Infiltrazione parete pelvica e/o addominale
N-Linfonodi	
Nx	Linfonodi non valutabili
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo ≥ 2 cm
N2	Metastasi in un singolo linfonodo > 2 cm ma < 5 cm o in più linfonodi nessuno > 5 cm
N3	Metastasi in un linfonodo > 5 cm
M- Metastasi a distanza	
Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Rispetto alla precedente classificazione WHO del 1973, la classificazione più recente introduce la neoplasia papillare uroteliale a basso grado di potenzialità maligna (PUNLMP) che istologicamente si caratterizza per l'assenza di aspetti citologici di malignità mostrando cellule di aspetto normale ma con configurazione papillifera.

La classificazione WHO 2004, elimina il grado intermedio (G2) oggetto di controversie nella precedente classificazione, e distingue esclusivamente in neoplasie a basso grado e neoplasie ad alto grado (3) [Tab.2].

TABELLA 2. DIFFERENZE NELLA DEFINIZIONE DEL GRADING NEL CONFRONTO TRA CLASSIFICAZIONE WHO-1973 E WHO-2004

WHO 1973	WHO 2004
Papilloma	Papilloma
TCC grado 1	PUNLMP
TCC grado 1	Carcinoma uroteliale grado basso grado
TCC grado 2	Carcinoma uroteliale grado alto grado
TCC grado 3	Carcinoma uroteliale grado alto grado

BIBLIOGRAFIA

1. Mehraei A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, Sina A, Seraji A, Pourmand G. A Comparison between Clinical and Pathologic Staging in Patients with Bladder Cancer. *Urol J.* 2004;1(2):85-89
2. Sobin DH, Wittekind Ch, eds. In: TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002. pp. 199-202.
3. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, Grignon DJ, Hofstadter F, Lopez-Beltran A, Epstein JI. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004, pp. 29-34.
4. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46(2):170-176.

5. PROGNOSI

5.1 Neoplasie vescicali non infiltranti

L'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sulla base di una meta-analisi su 2.596 pazienti, ha sviluppato uno Scoring System da cui sono derivate delle Tabelle di Rischio (1). Lo scoring System dell'EORTC si basa sulla definizione di 6 fattori predittivi deducibili al momento della TUR:

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

Le categorie di rischio sono:

- **Basso Rischio:** lesione unica, Ta, G1, diametro <3 cm
- **Rischio Intermedio:** Ta-T1, G1-2, multifocalità, diametro > 3 cm
- **Alto rischio:** multifocalità, alto tasso di recidiva, stadio T1, grado G3, Tis

Per la categoria ad alto rischio i più importanti fattori prognostici sono:

- concomitante presenza di un CIS (incremento del rischio di progressione dal 29% al 74% a 5 anni)
- neoplasia recidiva/residua già alla prima valutazione cistoscopica a 3 mesi dalla TUR (incremento del rischio di progressione dall'8.7% al 25.6% a 5 anni) (2-6).

Il CIS isolato, cioè non concomitante a neoplasie vegetanti, non rientra nelle tabelle di rischio EORTC ma esiste un consenso unanime che esso configuri una patologia ad alto rischio di progressione e mortalità cancro-specifica. Il tasso di progressione del CIS a 5 anni dalla prima diagnosi, se non sottoposto ad adeguato trattamento supera il 50% (7,8). Gli studi in letteratura tuttavia non sono numerosi dato che la forma isolata è relativamente infrequente.

TABELLA RISCHIO DI RECIDIVA E DI PROGRESSIONE A 1 E A 5 ANNI DALLA TUR SECONDO LA CATEGORIA DI RISCHIO EORTC

Categoria di rischio	Probabilità Recidiva a 1 anno	Probabilità Recidiva a 5 anni	Probabilità Progr a 1 anno	Probabilità Progr a 5 anni
Basso	15%	31%	0,2%	0,8%
Intermedio	24-38%	46-62%	1%	6%
Alto	61%	76%	5-17%	17-45%

5.2 Malattia metastatica

In una analisi multivariata, un performance status di Karnofsky di 80% o meno e la presenza di metastasi viscerali, sono risultati predittivi di una ridotta sopravvivenza in pazienti trattati con M-VAC (9)

Questi fattori prognostici sono stati anche validati in pazienti trattati con altri schemi chemioterapici (10) e risultano cruciali per valutare gli studi di fase II e stratificare i pazienti negli studi di fase III.

Uno studio retrospettivo su pazienti anziani ha dimostrato che un performance status secondo ECOG di 2-3 ed un livello di emoglobina < 10 mg/dl sono fattori prognostici indipendenti di ridotta sopravvivenza, mentre l'età di per sé non influenza la possibilità di riposta o la tossicità (11). Accanto a questi attori prognostici è importante la valutazione completa della funzionalità renale per decidere quali pazienti siano candidati a ricevere il cisplatino e quali no (Clearance della creatinina < 60 ml/min, PS, co.morbidity)

Ad oggi non esiste una definizione generalmente accettata di pazienti fit per cisplatino e di pazienti "non-fit" (12)

In conclusione il performance status e la presenza di metastasi viscerali sono fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza (**livello di prova III**) e devono guidare la scelta del trattamento (**forza della raccomandazione B**)

BIBLIOGRAFIA

1. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes A, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466
2. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol.* 2002; 167(4):1634-37
3. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol.* 2002;167(4):1634-37
4. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. *J Urol.* 2002; 168(3):978-80
5. Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. Ta T1 low and intermediate transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rates and the timing of check cystoscopies within the first year. *Urol Int.* 2008;80(2):124-28.
6. 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: 685-89
7. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992;19(3):499-508.
8. Nseyo UO, Lamm DL. Immunotherapy of bladder cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997; 13(5):342-9.
9. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999 Oct;17(10):3173-81.
10. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, González-Larriba JL, Carles J, de la Cruz JJ, Guillem V, Díaz-Rubio E, Cortés-Funes H, Baselga J; Spanish Oncology Genitourinary Group. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer.* 2002 Aug 15;95(4):751-7.
11. Bamias A, Tiliakos I, Karali MD, Dimopoulos MA. Systemic chemotherapy in inoperable or metastatic bladder cancer. *Ann Oncol.* 2006 Apr;17(4):553-61.
12. Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, Millikan RE, Stadler W, De Mulder P, Sherif A, von der Maase H, Tsukamoto T, Soloway MS. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology.* 2007 Jan;69

6. TERAPIA

6.1 Malattia superficiale

6.1.1 Resezione endoscopica (TUR)

La resezione endoscopica ha un intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. Si tratta di una manovra chirurgica, condotta in anestesia loco-regionale che si propone l'asportazione della porzione esofitica del tumore, della sua base di impianto e dei margini circostanti la base di impianto. Affinchè l'intento stadiante della resezione sia garantito occorre che nel tessuto resecato in corrispondenza della base di impianto sia contenuto del tessuto muscolare istologicamente analizzabile.

Neoplasie < 1 cm possono essere rimosse "en bloc" includendo nel campione anche parte della tonaca muscolare alla base di impianto.

Per **neoplasie > 1 cm** è consigliabile resecare e raccogliere separatamente la porzione esofitica e la base di impianto con i margini perilesionali evitando, nei limiti del possibile, eccessivi danni da elettrocauterizzazione dei tessuti prelevati. I campioni devono essere inviati separatamente all'anatomo-patologo (**Forza della raccomandazione B**).

Prelievi dell'uretra prostatica, superficiali e profondi, sono ritenuti utili in tutti quei casi in cui si preveda la necessità di eseguire una successiva cistectomia, nell'ottica di una derivazione ortotopica continente o, viceversa, nella prospettiva di dover procedere anche ad una uretrectomia (1-4) (**Livello di prova V; Forza della raccomandazione B**)

6.1.2 Seconda resezione endoscopica (Re-TUR)

Gli obiettivi della Re-TUR sono:

- garantire l'eradicazione completa della neoplasia
- garantire una corretta stadiazione
- ottimizzare il programma terapeutico e di follow up

Numerosi studi, hanno documentato, mediante una seconda resezione endoscopica eseguita entro 6 settimane dalla resezione originaria, una elevata incidenza (17-45%) di malattia residua nella sede della pregressa TUR (**Livello di prova: I**) (5-7). In particolare, persistenza di malattia residua è stata registrata nel 33-53% dei pazienti allo stadio T1(8-11).

La presenza di tumore residuo alla re-TUR rappresenta un fattore prognostico negativo di recidiva e progressione (12,13). Ciò è particolarmente evidente per le neoplasie ad alto rischio (T1 ad alto grado) per le quali la re-TUR ha dimostrato un impatto sulla storia naturale aumentando l'intervallo libero da malattia e il tasso di progressione [**livello di prova III**].

La Re-TUR è raccomandata in caso di:

prima resezione non completa per dimensioni, numero o sede
 assenza di tonaca muscolare nei campioni della prima resezione
 T1 G3 alla prima resezione [**forza della raccomandazione A**].

6.1.3 Resezione endoscopica in fluorescenza

La resezione endoscopica può essere condotta previa instillazione endovesicale di farmaci induttori di fluorescenza (5-ALA, HAL).

La re-TUR supportata dalla fluorescenza ha registrato un tasso significativamente inferiore di malattia residua rispetto alla resezione standard (14-16) (**Livello di prova II**) con vantaggio in termini di aumento globale dell'intervallo libero da malattia (17-19).

Tuttavia, che la resezione endoscopica in fluorescenza possa realmente influire sulla storia naturale della malattia a medio e lungo termine rimane ancora da definire così come rimangono da definire i reali vantaggi intermini di costo/beneficio a lungo termine. (**Forza della raccomandazione B**)

6.1.4 Terapie endovesicali

Il trattamento endovesicale si prefigge:

- completamento della eradicazione della neoplasia effettuata con la TUR
- allungamento dell'intervallo libero tra TUR e recidive
- prevenzione della progressione per stadio e grado della malattia

Pur non esistendo accordo unanime sullo schema di trattamento ideale, la maggior parte degli Autori concorda sul fatto che:

- il trattamento precoce è preferibile a quello tardivo dopo TUR (20)
- il trattamento a lungo termine è preferibile al trattamento a breve termine (21)

Singola, immediata instillazione chemioterapia post-operatoria

In una meta-analisi su 7 studi randomizzati per un totale di 1.476 pazienti seguiti per un follow-up mediano di 3.4 anni, una singola somministrazione precoce di chemioterapico post-TUR si è dimostrata in grado di ridurre la percentuale di recidive del 12% (dal 48.4% dopo sola TUR al 36.7% dopo TUR e chemioterapia precoce (**livello di prova: I**). Il vantaggio della singola instillazione precoce si manifesta sostanzialmente durante i primi 24 mesi dalla TUR (22) (**livello di prova: II**). Il vantaggio è stato documentato sia per le neoplasie singole che per quelle multifocali sebbene il beneficio maggiore sia stato registrato nelle forme singole (**livello di prova: II**).

Il maggiore beneficio è atteso quando l'instillazione è effettuata entro le prime 6 ore dalla TUR (23-25) (**livello di prova: III**). Anche per l'instillazione precoce post-operatoria non si è potuto documentare la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro: Mitomicina C, Epirubicina e Doxorubicina hanno tutte riportato un beneficio netto rispetto alla sola TUR (26-27) (**livello di prova: I**).

La somministrazione singola e precoce di un chemioterapico è quindi raccomandabile in tutti i casi di TUR di neoplasie vescicali con caratteristiche endoscopiche non infiltranti (**livello di prova: I**). In considerazione del ridotto rischio di recidiva e di progressione si ritiene che la singola somministrazione chemioterapica precoce sia raccomandabile da sola, anche in termini di rapporto costo/beneficio come terapia adiuvante standard nei pazienti a basso rischio (**Forza della raccomandazione:A**).

Chemioterapia endovesicale aggiuntiva

Per i pazienti a rischio intermedio e alto, si ritiene insufficiente l'instillazione singola precoce e si raccomanda un trattamento adiuvante aggiuntivo chemio o immunoterapico (**Forza della raccomandazione:A**).

Mentre l'effetto favorevole della chemioterapia adiuvante nella riduzione delle recidive dopo TUR è confermato da almeno 2 meta-analisi sia nelle neoplasie primarie sia in quelle recidive (28-29) (**livello di prova I**), una meta-analisi dell'EORTC e del Medical Research Council ha dimostrato che la chemioterapia adiuvante non è in grado di influenzare la progressione della malattia (30) (**livello di prova I**).

Nei **pazienti a rischio intermedio** il rischio di recidiva è del 50%, mentre solo nell'1,8% vi è progressione a malattia muscolo-invasiva (31) e pertanto la scelta fra l'utilizzo di chemioterapici o del BCG va fatta considerando la maggiore efficacia del BCG a fronte però di una maggiore tossicità.

Nei pazienti ad alto rischio è raccomandabile ricorrere alla immunoterapia adiuvante con BCG. Rimane estremamente controverso lo schema di somministrazione della chemioterapia adiuvante (quando iniziarla dopo la TUR, quante instillazioni complessive e con quale cadenza, per quanto tempo proseguirla).

Alcune evidenze cliniche consigliano un mantenimento a lungo termine (comunque non oltre i 6-12 mesi) (**Forza della raccomandazione:B**) ma la scheda di somministrazione, così come il farmaco ideale per la chemioterapia aggiuntiva, rimangono ancora del tutto da definire (32-35).

Immunoterapia endovesicale con BCG

Quattro meta-analisi hanno documentato la superiorità della profilassi con BCG rispetto alla TUR sola o alla TUR seguita dalla chemioterapia adiuvante nella prevenzione delle recidive (36-39) (**livello di prova: I**) e tre meta-analisi(40-42) hanno documentato l'efficacia del BCG nella prevenire o ritardare la progressione della malattia (**livello di prova: I**).

Lo schema ottimale di somministrazione del BCG prevede un mantenimento a lungo termine (**livello di prova: I**). Infatti, solo gli studi con mantenimento hanno potuto registrare un beneficio nella riduzione del rischio di progressione.

In ogni caso, un mantenimento della durata di almeno 12 mesi è necessaria (**Forza della raccomandazione: A**) (42-46).

Fallimenti dopo chemioterapia endovesicale

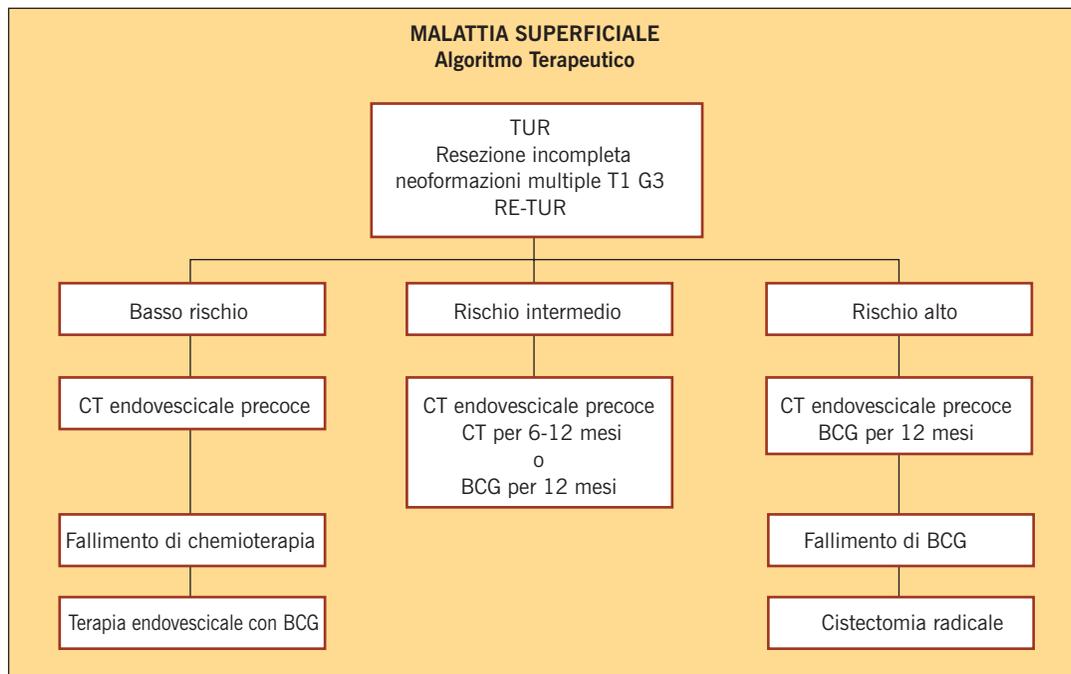
In questi casi è consigliabile il ricorso al trattamento alternativo con BCG dato che pazienti non rispondenti alla chemioterapia possono rispondere alla immunoterapia (43)

Fallimenti dopo BCG endovesicale

Si considerano fallimenti del trattamento con BCG i casi con:

- documentazione istologica di una progressione per stadio verso una forma invasiva
- persistenza di una neoplasia non muscolo invasiva ad alto grado a 3 che a 6 mesi dal termine del ciclo di induzione.
- ogni caso di peggioramento dei fattori prognostici in corso di trattamento, quali riduzione dell'intervallo libero tra le recidive, incremento di stadio o di grado, comparsa ex novo di CIS indipendentemente dalla risposta iniziale

Nei pazienti con neoplasia persistente a 3 mesi è dimostrato che un ciclo addizionale di BCG è in grado di ottenere una risposta completa in oltre il 50% dei casi, sia in caso di neoplasie papillari che nei CIS (47,48)(**livello di prova V; forza della raccomandazione: D**) Esiste tuttavia un accordo generale che, in considerazione dell'alto rischio di progredire verso una forma muscolo invasiva, per i pazienti in fallimento dopo BCG, la cistectomia radicale precoce sia raccomandata (49-51) (**livello di prova III; Forza della raccomandazione: A**)



BIBLIOGRAFIA

1. Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JA, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2002; 167(2 Pt 1):502-05.
2. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2005; 48(5):760-03.
3. Canda AE, Tuzel E, Mungan MU, Yorukoglu K, Kirkali Z. Conservative management of mucosal prostatic urethral involvement in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2004; 45(4):465-90.
4. Kirkali Z, Canda AE. Superficial urothelial cancer in the prostatic urethra. *ScientificWorldJournal.* 2006; 6:2603-10.
5. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol.* 2003; 43(3):241-5.
6. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2006; 97(6):1199-201.
7. Klän R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1999; 146(2):316-18.
8. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999; 162(1):74-76.
9. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol.* 2001; 165(3):808-10.
10. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 2007; 177(1):75-79;
11. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003; 170(2 Pt 1):433-37.
12. Dalbagni G, Herr HW, Reuter VE. Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer. *Urology.* 2002; 60(5):822-24;
13. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubner G. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology.* 2002; 59(2):220-23.
14. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, Nseyo U, Droller MJ; PC B302/01 Study Group. phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol.* 2007 Jul;178(1):62-67
15. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, Droller MJ; PC B302/01 Study Group. Comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol.* 2007; 178(1):68-73
16. Jichlinski P, Guillou L, Karlens SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gärtner T, Lange N, van den Bergh H, Leisinger HJ. exyl aminolevulinat fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *Urol.* 2003; 170(1):226-29.
17. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy. *Urol.* 2004; 171(1):135-38.
18. Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, Marberger M. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinat induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance? *Urol.* 2005; 47(3):323-26.
19. Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, Muschter R, Popken G, König F, Knüchel R, Kurth KH. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinat imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol.* 2005; 174(3):862-66
20. Josephson D, Pasin E, Stein JP. Superficial bladder cancer: part 2. Management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(4):567-81.
21. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol.* 2008;53(4):709-19.
22. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2186-90
23. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol.* 2008; 53(4):709-19
24. Böhle A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *Int Braz J Urol.* 2004;30(4):353-54
25. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol.* 2004;46(3):336-68.

26. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol.* 1999;161(4):1120-3.
27. Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, Liukkonen T, Rintala E; Finnbladder Group. Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon-alpha after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study—FinnBladder III long-term results. *J Urol.* 2002;168(3):981-5.
28. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, McGarry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(7):676-80.
29. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001; 21(1B):765-69.
30. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MK, Bijns L. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* 1996;156(6):1934-40
31. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):680-84.
32. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol.* 2008;53(4):709-19
33. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, Osada Y, Tsuneyoshi M, Naito S. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2004;171(1):153-57.
34. Nomata K, Noguchi M, Kanetake H, Tsuda N, Hayashi M, Yamashita S, Sakuragi T, Kusaba Y, Shindo K; Nagasaki Clinical Research Group for Bladder Cancer. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of a randomized trial with epirubicin comparing short-term versus long-term maintenance treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002;50(4):266-70
35. Bouffieux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, Sylvester R. 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. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol.* 1995;153(3 Pt 2):934-41.
36. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88(3):209-16
37. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006;67(6):1216-23.
38. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93(4):485-90
39. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003;169(1):90-95.
40. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002, 168(5):1964-70.
41. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004;63(4):682-86
42. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2005;174(1):86-91
43. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(4):402-7.
44. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2004;27(5):522-8.
45. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163(4):1124-29.
46. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, Drowart A, Decock M, Pirson M, Jurion F, Palfliet K, Denis O, Simon J, Schulman CC. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol.* 2000;37(4):470-77.

47. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol. 2003;169(5):1706-08.
48. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, Torres A, Watson R, Kurth KH. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology. 2005;66(6 Suppl 1):90-107
49. Huguet J, Crego M, Sabaté S, Salvador J, Palou J, Villavicencio H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol. 2005;48(1):53-59
50. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? J Urol. 2004;172(1):70-75.
51. Metwalli AR, Kamat AM. Controversial issues and optimal management of stage T1G3 bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2006; 6(8):1283-94

6.2 MALATTIA INFILTRANTE

6.2.1 Resezione endoscopica (TUR)

I pazienti, con diagnosi di neoplasia vescicale muscolo-invasiva, trattati inizialmente in modo conservativo per diversi motivi (gravi comorbidità, rifiuto dell'intervento chirurgico), che recidivano come pTa o pT0 o pT1 alla seconda resezione vescicale, possono essere considerati candidati ideali ad eseguire resezioni vescicali periodiche (1-2) (**livello di prova III**). Tuttavia circa la metà di loro dovrà essere sottoposto successivamente a cistectomia radicale (di "salvataggio") per neoplasia muscolo-invasiva recidiva, con un tasso di mortalità specifico di malattia che può raggiungere il 47% (1-2) (**livello di prova III**). L'intervallo libero da malattia e le restadiazioni periodiche della neoplasia tramite resezione endoscopica sono i punti cruciali per decidere se eseguire o meno e in che tempi la cistectomia radicale (3-4) (**livello di prova III**). La resezione endoscopica si può considerare terapeutica ed efficace unicamente quando la malattia muscolo-invasiva sia limitata agli strati superficiali della tonaca muscolare e biopsie multiple eseguite con recettore sulla restante mucosa siano negative (5).

La resezione endoscopica può essere considerata unica opzione terapeutica solamente nei pazienti non candidabili alla cistectomia radicale per gravi comorbidità, negli approcci conservativi d'organo ("bladder sparing") peraltro sperimentali ed infine in coloro che rifiutano l'intervento a cielo aperto (6). (**Forza della raccomandazione: C**)

6.2.2 Cistectomia radicale

La cistectomia radicale rappresenta il trattamento standard per le neoplasie vescicali muscolo-invasive nella maggior parte dei paesi del mondo occidentale (**livello di prova III**) (7-8)

Da una recente analisi multivariata si evince l'importanza di una corretta valutazione preoperatoria del paziente e soprattutto come le comorbidità influiscano negativamente sia in termini di complicanze post-operatorie, sia in termini di sopravvivenza dopo cistectomia radicale (**livello di prova III; forza della raccomandazione: A**) (9)

Timing della cistectomia

Un ritardo nell'esecuzione della cistectomia di circa 90 giorni dalla prima diagnosi causa un significativo incremento del rischio di propagazione extravesicale della malattia (81 vs 52%) (**livello di prova III**) (10)

Il ritardo nell'esecuzione della cistectomia non influenza solo l'esito dell'intervento ma anche il tipo di diversione urinaria. In una neoplasia uroteliale confinata alla vescica il tempo medio intercorrente dalla prima diagnosi alla cistectomia è di 12.2 mesi nei pazienti in cui è stata eseguita una derivazione ortotopica continente e di 19.1 mesi nei pazienti con condotto ileale non ortotopico non continente (**livello di prova III**) (6) Questo aspetto è particolarmente significativo per i pazienti che mostrano una neoplasia invasiva della vescica organo-confinata. (**livello di prova III; forza della raccomandazione: A**) (10-11)

Tecnica chirurgica "prostate sparing"

La cistectomia radicale comprende la rimozione della vescica e della prostata e delle vescichette seminali negli uomini, dell'utero e degli annessi nelle donne (12). Sono state proposte varie tecniche di risparmio della prostata in pazienti maschi con neoplasie localizzate e sono stati pubblicati anche diversi studi (13-14); tuttavia manca uno studio randomizzato che metta a confronto

cistectomia radicale versus cistectomia “prostate sparing”. Nel 23-54% dei pazienti cistectomizzati è presente un tumore prostatico misconosciuto preoperatoriamente. Fino al 29% di queste neoplasie prostatiche possono essere clinicamente significative e recidivare localmente o persino a distanza se sottoposti ad un’eventuale cistectomia “prostate sparing” (**livello di prova IV**) (15-17). Inoltre un’infiltrazione di neoplasia uroteliale a livello prostatico è stata rilevata nel 33% dei pazienti sottoposti a cistoprostatectomia radicale (16,18,19). (**Forza della raccomandazione: D**)

Linfadenectomia

La cistectomia radicale comprende anche una linfoadenectomia loco-regionale. I linfonodi (N) insieme allo stadio (T) rappresentano il fattore prognostico indipendente più importante di sopravvivenza (**livello di prova III**) (23). Il potere curativo della linfadenectomia è comunque ancora poco conosciuto e una metodica standard di dissezione deve ancora essere definita (20-22). In vari studi retrospettivi è stato stabilito che la rimozione di oltre 15 linfonodi è sufficiente sia per la valutazione della presenza di metastasi linfonodali sia per aumentare la sopravvivenza generale (21-25). Tuttavia in questi studi non sono state considerate le possibili differenze interindividuali nel numero di linfonodi pelvici e retroperitoneali e le differenze derivanti dalla soggettiva analisi istologica dei patologi (20). (**Livello di prova III; grado di raccomandazione B**)

Uretrectomia

L’uretrectomia è consigliata se vi sono margini positivi al livello del margine di dissezione uretrale, sul versante vescicale dell’uretra o se il tumore infiltra estesamente la prostata (26,27) (**Livello di prova III; grado di raccomandazione A**)

Cistectomia laparoscopica

La cistectomia laparoscopica è una tecnica ormai consolidata e in alcuni centri di riferimento di routinaria esecuzione sia nell’uomo che nella donna. La cistectomia e la successiva derivazione urinaria possono essere “hand-assisted”, “robot assisted” o entrambe (28-30). Tutt’oggi la maggior parte degli operatori soprattutto nella fase ricostruttiva preferiscono un approccio “open” (extracorporeo) (29). Attualmente nessuno studio presente in letteratura ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita e soprattutto un aumento della sopravvivenza specifica libera da malattia nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale laparoscopica. (**forza della raccomandazione: C**)

Derivazioni urinarie

Le derivazioni urinarie attualmente usate dopo cistectomia radicale possono essere divise in:

- derivazioni esterne non continenti quali l’ureterocutaneostomia e il condotto ileale o colico;
- derivazioni esterne continenti;
- derivazioni urinarie continenti ortotopiche che comprendono diverse forme di neovesciche realizzate con vari segmenti dell’intestino e tali da permettere la minzione per uretram;
- derivazioni che prevedono l’utilizzo del grosso intestino, come l’ureteroretosigmoidostomia (ormai in disuso)

Rappresentano controindicazioni assolute alla derivazione urinaria ortotopica e continente: malattie neurologiche e psichiatriche debilitanti, aspettativa di vita limitata alterazioni della funzionalità epatica e/o renale e positività ai margini di sezione uretrali. Controindicazioni relative specifiche per la realizzazione della neovescica ortotopica sono: radioterapia preoperatoria ad alte-dosi, stenosi uretrale severa e importante stress incontinenza (31-33) (**livello di prova III**)

Ureterocutaneostomia

La derivazione ureterale alla parete addominale è la forma più semplice di diversione cutanea; viene considerata come procedura sicura e quindi preferita nei pazienti anziani oppure con compromissioni funzionali o che semplicemente necessitano di una derivazione sopravescicale (34-35). Tecnicamente viene effettuata o realizzando un’anastomosi termino-laterale tra i due ureteri e abboccando solo uno dei due ureteri alla cute (transuretero-ureterocutaneostomia) o abboccando entrambi gli ureteri separatamente a livello cutaneo.

Condotto ileale

Il condotto ileale è una derivazione d'uso comune e dai risultati ben noti in letteratura. Tuttavia ancora oggi, fino al 48% dei pazienti sviluppa complicanze precoci quali pielonefriti, deiscenze dell'anastomosi uretero-ileale e tardive quali la stenosi della stomia cutanea e urolitiasi a carico del serbatoio (36). Le complicanze della stomia ($\geq 24\%$ dei pazienti) e le alterazioni funzionali e/o morfologiche dell'apparato urinario superiore ($\geq 30\%$) sono le complicanze più frequentemente riportate negli studi di follow-up a lungo termine (37-39) **(livello di prova III)**.

Derivazione urinaria continente

Un reservoir intestinale a bassa pressione può essere usato come derivazione urinaria cutanea continente da svuotare con l'autocaterizzazione. Sono state descritte derivazioni con segmenti gastrici, iliaci, ileocecali e del sigma (40-42). Possono essere adoperate differenti tecniche anti-reflusso a livello della stomia. La maggior parte dei pazienti che ha un reservoir ben funzionante possiede una continenza diurna e notturna che si avvicina al 93% (43) **(livello di prova III)**. In uno studio retrospettivo su più di 800 pazienti le complicanze più frequenti sono state: stenosi della stomia nel 23.5% dei pazienti nei quali è stata realizzata una stomia appendicolare, intussuscezione dell'ansa ileale efferente nel 15% e nel 10% formazione di calcoli nel reservoir (43-45) **(livello di prova III)**. In una serie di pazienti femminili, precedentemente irradiate, l'incontinenza e la stenosi della stomia si sono osservate nel 18% dei casi (46).

Ureterosigmoidostomia

La più vecchia e comune forma di derivazione urinaria in passato era un'anastomosi inizialmente refluenta e successivamente non refluenta degli ureteri all'intestino crasso (ureteroretto-sigmoidostomia) (47-48). I motivi più importanti che hanno portato questa procedura a divenire obsoleta sono: alta incidenza d'infezioni delle alte vie urinarie, elevato rischio a lungo termine di sviluppare un tumore del colon e una scadente qualità di vita secondaria ad alterata frequenza dell'alvo e all'incontinenza da urgenza (49-50). Per tentare di limitare i problemi suddetti è diventato sempre più frequente interporre un segmento d'ileo fra gli ureteri ed il retto/sigma per aumentare la capacità del serbatoio ed evitare un contatto diretto fra urotelio, mucosa colica, feci ed urina (51).

Neovescica ortotopica

La sostituzione ortotopica della vescica viene ora comunemente usata sia negli uomini che nelle donne. Studi recenti documentano la sicurezza e l'affidabilità a lungo termine di questa procedura (33,52). Il segmento intestinale più utilizzato per la sostituzione della vescica è l'ileo terminale mentre meno adoperati sono il colon ascendente, il cieco ed il sigma. Viene riportata una morbilità precoce e a lungo termine quasi nel 22% dei pazienti (53-54). **(livello di prova III)** Le complicanze a lungo termine includono incontinenza diurna e notturna (8-10 e 25%, rispettivamente), stenosi dell'anastomosi ureterointestinale (3-18%), svuotamento urinario incompleto (4-12%), disordini metabolici e deficit della vitamina B12 (55). Varie sono le anastomosi uretero-intestinali: di tipo diretto o con tecnica antireflusso (45,53,54). In accordo con i risultati a lungo termine le alte vie urinarie vengono salvaguardate da tutte queste tecniche. Uno studio recente, ha confrontato l'intervallo libero da malattia in pazienti sottoposti rispettivamente a derivazione con condotto ileale e con neovescica ortotopica e non ha mostrato nessuna differenza nei due gruppi in termini di sopravvivenza libera da malattia a parità di stadio patologico (56). Le recidive uretrali nelle neovesciche sembrerebbero rare (1.5-7% per entrambi i sessi) (33,57) **(livello di prova III)**

Cistectomia radicale nel paziente anziano

Fino agli anni 80 la cistectomia radicale era gravata da un tasso di mortalità del 12% nei pazienti con età ≥ 65 anni, del 7% nei pazienti con età inferiore (58).

Negli ultimi 20 anni tuttavia, grazie ai miglioramenti ottenuti in campo chirurgico e anestesiológico, si è osservata un'importante diminuzione del tasso di mortalità (59-60).

Alcuni studi (4-5-6) in pazienti con età superiore a 70 anni hanno rilevato tassi di mortalità operatoria oscillanti tra lo 0% e il 4,5% con tassi di sopravvivenza paragonabili a quelli di pazienti con età inferiore.

Studi più recenti in pazienti sottoposti a chirurgia e stratificati per età (<60 anni, 60-69, 70-79 e ≥80 anni), confermano l'indicazione al trattamento con cistectomia per la popolazione anziana, sottolineando il beneficio in sopravvivenza globale e cancro-correlata che ne deriva in tutti i gruppi di trattamento (61).

Anche la sopravvivenza cancro-correlata mostra un miglior tasso in tutti i gruppi di età sottoposti a cistectomia, con un trend in diminuzione per i pazienti più anziani (62)

In conclusione, la cistectomia radicale si conferma il trattamento di scelta per il carcinoma infiltrante della vescica che determina i migliori risultati in tutte le fasce di età, fattibile e ben tollerato dalla popolazione anziana con tassi di morbidità e mortalità sovrapponibili alla popolazione globale. **(Livello di prova I - Forza della raccomandazione A)**

Tuttavia, data la scarsità di dati su pazienti ultra ottantenni, è necessaria un'accurata selezione del paziente, con un'attenta valutazione dei rischi operatori, co-morbidità, qualità di vita, aspettativa di vita e beneficio atteso dal trattamento stesso

BIBLIOGRAFIA

1. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, Johnston OL. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res* 1977;37:2895-2897
2. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001;19(1):89-93
3. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 1998;159:95-98; discussion 98-99
4. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. Long-term follow-up of all patients with muscle-invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* 1997;158(2):389-392
5. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987;138(5):1162-1163
6. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, Grabstald H, Unal A. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977;118(1 Pt 2):184-187
7. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology* 2007;69(1 Suppl):17-49
8. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-675
9. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003;169(1):105-109
10. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003;170:1085-1087
11. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169(1):110-115
12. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert K, Anastasiadis A, Seibold J, Corvin S. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005;3:138-146
13. Botto H, Sebe P, Molinier V, Herve JM, Yonneau L, Lebreton T. Prostatic capsule- and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initial results for selected patients. *BJU Int* 2004;94(7):1021-1025
14. Colombo R, Bertini R, Salonia A, Da Pozzo LF, Montorsi F, Brausi M, Roscigno M, Rigatti P. Nerve and seminal sparing radical cystectomy with orthotopic urinary diversion for select patients with superficial bladder cancer: an innovative surgical approach. *J Urol* 2001;165(1):51-55.
15. Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SW, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int* 2007;99(2):326-329.
16. Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, Koppie TM, Herr H, Donat SM, Dalbagni G, Reuter VE, Olgac S, Bochner BH. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(2):370-375
17. Weizer AZ, Shah RB, Lee CT, Gilbert SM, Daignault S, Montie JE, Wood DP Jr. Evaluation of the prostate peripheral zone/capsule in patients undergoing radical cystoprostatectomy: defining risk with prostate capsule sparing cystectomy. *Urol Oncol* 2007;25(6):460-464
18. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 2006;37(6):726-734
19. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA Jr., Shappell SB. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 2004;171:646-651
20. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes re-

- tried on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167(3):1295-1298
21. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85(7):817-823
 22. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2015-2019
 23. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494-1497
 24. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2358-2365
 25. Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;50(5):887-889; discussion 889-92
 26. Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G. Update of urethra-sparing approaches in cystectomy in women. *World J Urol* 1997;15(2):134-138
 27. Nagele U, Kuczyk M, Anastasiadis AG, Sievert KD, Seibold J, Stenzl A. Radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in females. *Eur Urol* 2006;50(2):249-257
 28. Vallancien G, Cathelineau X, Barret E, Rozet F. Laparoscopy in the treatment of urologic cancers. *Bull Cancer* 2007;94(12):1072-1074
 29. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR, Jr, Fergany AF, Aron M, Kaouk J, Gill IS. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: "pure laparoscopic" and "open-assisted laparoscopic" approaches. *Urology* 2007;70(5):910-915
 30. Cathelineau X, Jaffe J. Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique? *Curr Opin Urol* 2007;17(2):93-97
 31. Tanrikut C, McDougal WS. Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. *World J Urol* 2004;22(3):168-171
 32. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004;22(3):157-167
 33. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24(3):305-314
 34. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A. Urinary diversion in highrisk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005;66(2):299-304
 35. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Zeybek N, Erten K, Ozgok Y. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneous urinary diversion. *Urol Int* 2006;77(3):245-250
 36. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, Horenblas S. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*, 2008;53(4):834-844
 37. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, Studer UE. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169(3):985-990
 38. Wood DN, Allen SE, Hussain M, Greenwell TJ, Shah P.J. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol* 2004;172:2300-2303
 39. Neal DE. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6483):1695-1697
 40. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999;26(1):125-147
 41. Gerharz EW, Kohl UN, Melekos MD, Bonfig R, Weingartner K, Riedmiller H. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol* 2001;40(6):625-631
 42. Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E, Tornqvist H. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. *Eur Urol* 2001;40(6):632-640
 43. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, Thuroff J.W. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006;24(3):315-318
 44. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, Hahn K, Melchior SW, Thuroff JW. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol* 2006;176(1):155-159; discussion 159-60
 45. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, Vock P, Studer U.E. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol* 2002;168(5):2030-2034; discussion 2034
 46. Leissner J, Black P, Fisch M, Hockel M, Hohenfellner R. Colon pouch (Mainz pouch III) for continent urinary diversion after pelvic irradiation. *Urology* 2000;56(5):798-802
 47. Simon J. Ectopia Vesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes) Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success. *JAMA* 1911;56:398
 48. Coffey R. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile duct into the intestine. *JAMA* 1911;56:397
 49. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum* 1999;42(12):1632-1638
 50. Gerharz EW, Turner WH, Kalble T, Woodhouse CR. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 2003;91(2):143-149

51. Kalble T, Busse K, Amelung F, Waldherr R, Berger MR, Edler L, Riedmiller H. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. *Urol Res* 1995;23(6):365-370
52. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296-304
53. Stein J., Dunn MD, Quek ML, Miranda G, Skinner DG. The orthotopic T pouch ileal neobladder experience with 209 patients. *J Urol* 2004;172(2):584-587
54. Abol-Enein H, Ghoneim M.A. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001;165(5):1427-1432
55. Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int* 2003;92(1):12-17
56. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, Fair WR, Russo P. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003;169(1):177-181
57. Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner D.G. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005;173(4):1163-1168
58. Thomas DM et al: Morbidity and mortality in 100 consecutive radical cystectomies. *BJU* 1982; 54: 716-9
59. Rosario DJ et al: The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Intern* 2000; 85: 427-430
60. Leibovitch I et al: Is it justified to avoid radical cystoprostatectomy in elderly patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder? *Cancer* 1993; 71: 3098-3101
61. Clark PE et al: Radical cystectomy in the elderly. Comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005; 104 (1): 36-43
62. Chamie K et al: Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? *BJUI* 2008; 102: 284-290

6.2.3 Chemioterapia neoadiuvante

Il trattamento standard del carcinoma vescicale infiltrante è la cistectomia radicale con linfoadenectomia pelvica. Nonostante i progressi compiuti negli ultimi anni nella tecnica chirurgica e nella qualità della assistenza post-operatoria, la sopravvivenza è ancora strettamente dipendente dallo stadio patologico. Infatti la sopravvivenza a 5 anni raggiunge al meglio il 65% (incluso pazienti con pT2) e nelle serie più importanti varia tra il 36 ed il 48% (1-4).

Per pazienti con stadio patologico T3 o T4 e/o con linfonodi positivi, la sopravvivenza scende al 25-35%. Questa riduzione della sopravvivenza in dipendenza dello stadio è legata alla presenza di micrometastasi al momento della diagnosi.

La chemioterapia neoadiuvante ha numerosi vantaggi:

1. permette un test di sensibilità ai farmaci in vivo
2. viene meglio tollerata
3. la risposta può avere un valore prognostico
4. può rendere in operabile un tumore inizialmente in operabile

Gli svantaggi della chemioterapia neoadiuvante sono:

1. la possibile discrepanza tra stadio clinico e patologico (fino al 30%)
2. il ritardo nel trattamento chirurgico in pazienti non rispondenti al trattamento
3. il possibile incremento della morbilità peri-operatoria

Molti studi randomizzati hanno valutato il possibile impatto sulla sopravvivenza della chemioterapia neoadiuvante, con risultati contrastanti. Gli studi di chemioterapia neoadiuvante sono riportati nella tabella 1.

La maggior parte dei pazienti inseriti in questi studi aveva meno di 70 anni, un PS= 0-1, ed una clearance della creatinina >50-60 ml/min.

Le differenze nel disegno degli studi e nel tipo di chemioterapia somministrata, nel numero di cicli e nel trattamento definitivo, non permette di trarre conclusioni definitive.

Per questa ragione sono state effettuate 3 meta-analisi nel tentativo di dare una risposta a questo interrogativo

La prima meta-analisi, pubblicata nel 2003 (15) ha valutato 10 studi randomizzati (con esclusione dello studio SWOG ed ha evidenziato una riduzione del 13% del rischio di morte, corrispondente al 5% di beneficio assoluto a 5 anni (incremento della sopravvivenza globale dal 45 al 50%)

TABELLA 1. STUDI RANDOMIZZATI DI FASE III DI CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

GRUPPO	NEOADIUVANTE	STANDARD	PAZIENTI	SOPRAVVIVENZA
Aust/UK (5)	DDP/RT	RT	255	Non differenza
Canada/NCI (6)	DDP/RT or preop RT+Cist	RT o preop RT+Cist	99	Non differenza
Spain (CUETO) (7)	DDP/Cist	Cist	121	No differenza
EORTC/MRC (8)	CMV/RT or Cist	RT or Cist	976	5.5% differenza in favore di CMV
SWOG Intergroup (9)	M-VAC/Cist	Cist	298	Trend in favore di M-VAC (p=.06)
Italy (GUONE) (10)	M-VAC/Cist	Cist	206	Non differenza
Italy (GISTV) (11)	M-VEC/Cist	Cist	171	Non differenza
Genoa (12)	DDP /5FU/RT/ Cist	Cist	104	Non differenza
Nordic 1	ADM/DDP/RT /Cist	RT/Cist	311	15% benefit con ADM+ DDP in T3-T4a
Nordic 2 (13)	MTX/ DDP /Cist	Cist	317	Non differenza
Abol-Enein (14)	CarboMV/Cist	Cist	194	Benefit per CarboMV
DDP or C = Cisplatino, MTX = Methotrexate, ADM = Doxorubicina, E= Epirubicina, V = Vinblastina, Carbo = Carboplatino, Cist= cistectomia, RT= radioterapia				

La seconda meta-analisi pubblicata nel 2004 (16) ha valutato 11 studi analizzando i dati di sopravvivenza su 2605 pazienti. Una riduzione del rischio di morte del 10% è stata osservata, con un conseguente incremento della sopravvivenza del 5% (dal 50 al 55%).

La meta-analisi pubblicata nel 2005 (17) ha analizzato i dati di 3005 pazienti da 11 studi, non ha dimostrato un vantaggio significativo in favore della chemioterapia neoadiuvante. In un sottogruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia di combinazione a base di cisplatino, un vantaggio assoluto in sopravvivenza del 5% (dal 45 al 50%) è stato osservato.

In conclusione la chemioterapia neoadiuvante è in grado di incrementare la sopravvivenza a 5 anni del 5% (**livello di prova I**) indipendentemente dal tipo di trattamento definitivo utilizzato, ma con più dati a favore della cistectomia radicale come trattamento definitivo (**Forza della raccomandazione B**)

Chemioterapia neoadiuvante nel paziente anziano o “non fit”

L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa di efficacia nei pazienti stratificati per età (< 55, 55 - < 65, ≥65 anni).

Tuttavia una revisione dei criteri di inclusione dei trials analizzati, in particolar modo età, performance status (PS) e funzionalità renale, ha mostrato una scarsa rappresentazione dei pazienti con età > 70 anni, creatinina clearance < 50 ml/min e PS≥2.

Da ciò si evince, dunque, che tali risultati siano da applicare a una popolazione attentamente selezionata, con buona funzionalità renale e buon performance.

(Livello di prova VI- Grado di raccomandazione C)

6.2.4 Chemioterapia neoadiuvante e conservazione di vescica

La chemioterapia neoadiuvante è stata suggerita per pazienti affetti da carcinoma vescicale infiltrante come una strategia per conservare la vescica. Il tema comune in tutti questi studi è stato quello di selezionare per la conservazione di vescica i pazienti con risposta completa.

Nonostante questa strategia sembri promettente, non è mai stata paragonata alla cistectomia radicale in studi randomizzati.

Circa il 15% dei pazienti con carcinoma vescicale infiltrante non presenta malattia residua al momento della cistectomia radicale indicando che la TUR può essere curativa in alcuni pazienti, anche se la assenza di malattia dopo TUR non si traduce sempre in guarigione. Una sottostadiazione con la TUR si verifica infatti in circa il 30% dei casi (18-22).

Due studi in pazienti affetti da carcinoma vescicale infiltrante trattati con TUR-M-VAC-TUR, hanno dimostrato che la risposta clinica alla TUR dopo chemioterapia è il fattore prognostico più importante. (18) (23). Infatti pazienti con riposta completa o con malattia superficiale alla TUR di stadiazione hanno avuta una sopravvivenza a 5 anni del 69% rispetto al 26% di pazienti con malattia infiltrante residua dopo chemioterapia. I criteri utilizzati per la conservazione della vescica sono stati: a) Lo stadio clinico; b) le dimensioni della neoplasia; c) l'assenza di idronefrosi e di una massa palpabile; d) la presenza di malattia unifocale.

La chemioterapia a base di cisplatino ha dimostrato di poter portare in pazienti attentamente selezionati ad un elevato tasso di riposte complete (**livello di prova V**)

L'associazione di chemioterapia e TUR da sola non può essere raccomandata come trattamento definitivo per il carcinoma vescicale infiltrante (**Forza della Raccomandazione D**)

BIBLIOGRAFIA

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-75.
2. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H et al. Cystectomy for Bladder Cancer: A Contemporary Series. *J Urol* 2001;165(4):1111-6.
3. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G et al. Prognostic Factors of Outcome after Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Retrospective Study of a Homogeneous Patient Cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494-7.
4. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158(2):393-9.
5. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br.J.Urol.* 1991;67:608-15.
6. Coppin CM, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2901-7.
7. Martinez Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995;153:964-73.
8. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354 (9178):533-40.
9. Natale, R. B., Grossman, H. B., Blumenstein, B., Vogelzang, N., Trump, D. L., Speights, V. O., de Vere White, R., and Crawford, E. D. SWOG 8710 (INT-0080): Randomized Phase III Trial of Neoadjuvant M-VAC and Cystectomy versus Cystectomy alone in Patients with Locally Advanced Bladder Cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 20(1), 2a. 2001. Ref Type: Abstract
10. Bassi, P., Pagano, F., Pappagallo, G., Cosciani, S., Lembo, A., Anselmo, G., Sperandio, P., Signorelli, G., Di Tonno, F., Hurwitz, E., Lavelli, D., Seren, M., Piazza, N., Faggiano, L., and Fiorentino, M. Neo-adjuvant M-VAC of invasive bladder cancer: The G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. *Eur Urol* 33 Suppl 1, 142. 1998. Ref Type: Abstract
11. GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group). Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Bladder Cancer: A Randomized Prospective Clinical Trial. *Journal of Chemotherapy* 1996;8:345-6.
12. Orsatti M, Curotto A, Canobbio L. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995;33:173-8.
13. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer - Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):419-25.
14. Abol-Enein H, El Makresh M, El Baz M, Ghoneim M. Neo-adjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer: a controlled, prospective randomised study. *Br.J.Urol* 1997;80(suppl 2):49.
15. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
16. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):561-9.
17. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder

- cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202-5.
18. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P et al. Can Patient Selection for Bladder Preservation be Based on Response to Chemotherapy? *Cancer* 2003;97(7):1644-52.
 19. Herr HW, Scher HI. Surgery of invasive bladder cancer: Is pathologic staging necessary? *Sem Oncol* 1990;17:590-7.
 20. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 199; 71(12):3993-4001.
 21. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; 151(1):31-5.
 22. Stein JP. Indications for early cystectomy. *Sem Urol Oncol* 2000;18:289-95.
 23. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16 (4):1298-301.

6.2.5 Chemio-radioterapia

L'associazione della radioterapia esterna e della chemioterapia dopo TUR si basa su due ragioni fondamentali:

- potenziale radiosensibilizzazione delle cellule tumorali e
- inibizione del loro ripopolamento nel corso della radioterapia frazionata,
- eradicazione malattia micrometastatica

Gli studi in tabella 1 hanno mostrato una sopravvivenza assoluta a 5 anni tra il 50% e il 60% con circa due terzi dei pazienti sopravvissuti con la propria vescica normalmente funzionante e libera dal tumore (1-15).

TABELLA 1. STUDI DI TRATTAMENTI TRIMODALE PER LA PRESERVAZIONE DELLA VESCICA

MODALITÀ TERAPEUTICA	N° PAZ.	% RC	SOPRAVVIV A 5 ANNI	SOPRAVV A 5 A. CON VESCICA	% VESCICHE CONSERVATE
Trattamento split (1-10)	776	50-77%	43-63%	41-43%	50-60%
Trattam continuo (11-15)	641	72-90%	45-63%	42-50%	70-80%

Sebbene non esistano studi randomizzati di confronto e tenendo conto della discrepanza tra stadiazione clinica e patologica, tali risultati appaiono molto simili a quelli riportati da due grandi serie chirurgiche (16-17).

L'approccio conservativo trimodale, perciò, può attualmente essere considerato una valida alternativa per i pazienti che rifiutano l'intervento demolitivo (**Livello di evidenza V, Raccomandazione B**).

Schemi di frazionamento e dosi della radioterapia

Con il frazionamento standard (1,8-2.0 Gy per frazione) la dose totale di radioterapia tipica è dell'ordine di 45-50 Gy per i linfonodi pelvici e di 55-70 Gy per la vescica.

Una recente meta-analisi di 15 serie radioterapiche con differenti schemi di frazionamento e dosi totali ha evidenziato una relazione tra dose totale e risposta, con un incremento del controllo locale di un fattore 1,44-1,47 per ogni incremento di 10 Gy nella dose totale (18), indicando la necessità di una dose totale sufficientemente elevata per raggiungere un significativo controllo locale (**Livello di evidenza IV**).

Schemi di iperfrazionamento sono stati impiegati per incrementare la dose totale senza aumentare il rischio di complicazioni tardive

Un maggior numero di risposte complete e un miglior controllo locale sono stati osservati nel braccio di iperfrazionamento rispetto a quello standard (19-20). Una meta-analisi basata sui dati

cumulativi di questi studi ha indicato un significativo miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza assoluta con l'iperfrazionamento e con le dosi totali più alte (21).

Schemi di radioterapia accelerata, disegnati per somministrare una dose uguale in un periodo ridotto rispetto al frazionamento convenzionale, sono stati impiegati nel tentativo di contrastare la radioresistenza dovuta al ripopolamento cellulare. A differenza di un'analisi retrospettiva (22), un recente studio randomizzato su 229 pazienti ha mostrato che lo schema radioterapico accelerato non solo non aumenta il controllo locale o la sopravvivenza, ma è associato ad un maggior numero di complicazioni rispetto al frazionamento convenzionale (23).

Schemi di radioterapia **ipofrazionata** (minor numero di frazioni di dose più elevate, tra 2,5 e 6,0 Gy) sono stati anche impiegati per il trattamento palliativo dei tumori vescicali. Un solo studio di fase III di radioterapia curativa ha mostrato una sopravvivenza inferiore nel braccio ipofrazionato (24).

In conclusione, i dati disponibili indicano che le differenze nel controllo locale tra i diversi schemi di radioterapia sono correlate maggiormente alla dose totale che ai regimi di frazionamento, e che una riduzione del periodo di trattamento e l'uso di dosi per frazione più elevate deve essere evitato, specie in associazione a chemioterapia concomitante (**Livello di prova II, Forza della Raccomandazione A**).

Chemioterapia di induzione e concomitante

Il regime ottimale di chemioterapia e la sua combinazione con la radioterapia non è stato ancora definitivamente stabilito. L'unico confronto prospettico randomizzato tra la sola radioterapia e la radiochemioterapia concomitante nei tumori vescicali ha dimostrato un miglioramento del controllo locale di malattia, quando la radioterapia era combinata con il cisplatino (25). Questo studio non era dimensionato per rilevare differenze nella sopravvivenza assoluta minori del 15%-20% (**Livello di prova II**).

Diversi studi di fase I-II, pubblicati di recente, impiegando gemcitabina o la combinazione di cisplatino con paclitaxel o docetaxel in associazione concomitante alla radioterapia, hanno mostrato la fattibilità della associazione con risultati promettenti nel trattamento conservativo della vescica (26-30) (**Livello V**).

Il ruolo della chemioterapia di induzione è stato esplorato da studi retrospettivi (2,13) e da uno studio randomizzato (3), impiegando 2 cicli di MCV (methotrexate, cisplatino, vinblastina) di induzione dopo la TUR, seguiti dalla radiochemioterapia. Gli studi hanno evidenziato solo un aumento della tossicità senza alcun miglioramento dei tassi di risposte, del controllo locale o della sopravvivenza (**Livello II**).

Altri studi hanno testato la fattibilità della sequenza TUR-chemioterapia-radio-chemioterapia concomitante. I risultati di questi studi hanno evidenziato un elevato tasso di risposte ma una tossicità rilevante (9, 31).

In conclusione l'aggiunta di chemioterapia neoadiuvante alla radiochemioterapia, aggiunge tossicità senza alcun beneficio (**Livello di prova II, Forza della Raccomandazione B**).

Cistectomia di salvataggio per i tumori non responsivi o recidivi.

I pazienti in cui non si è verificata una risposta completa al momento della rivalutazione sono sottoposti a cistectomia immediata di salvataggio.

Dopo trattamento combinato, circa il 10-30% dei pazienti presenta un residuo tumorale alla TUR di ristadiatione e un ulteriore 20-30% dei pazienti con risposta completa sviluppa una recidiva nella vescica.

Circa la metà di questi tumori recidivi o persistenti sono superficiali (Ta/Tis/T1) e vengono nuovamente trattati con successo con chirurgia conservativa sola o in combinazione con chemio-

immunoterapia intravesicale, senza significative differenze in termini di sopravvivenza causa-specifica rispetto ai pazienti senza recidiva superficiale (15,32).

Le recidive infiltranti, ovviamente, richiedono una cistectomia di salvataggio se la malattia è ancora organo-confinata. Il tasso di cistectomie di salvataggio si aggira intorno al 25% nei casi valutati dopo il trattamento intero e al 35% in quelli che hanno ricevuto una radiochemioterapia di induzione con o senza consolidamento (4,11,13). Il tasso di sopravvivenza specifica di malattia a 5 anni nei pazienti sottoposti a cistectomia di salvataggio è tra il 45% e il 50% (4,11) con nessuna differenza significativa tra cistectomia immediata per persistenza di malattia e cistectomia tardiva per recidiva infiltrante (4).

La cistectomia di salvataggio può essere eseguita senza ulteriori rischi di complicazioni rispetto all'intervento primario di cistectomia. Inoltre, l'irradiazione pelvica precedente non sembra precludere la possibilità di una diversione urinaria continente al momento della cistectomia di salvataggio (33).

BIBLIOGRAFIA

1. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:783-790.
2. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996; 14:119-126.
3. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16:3576-3583.
4. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcome of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60:62-68
5. Fellin G, Graffer U, Bolner A, et al. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. *Br J Urol* 1997;80:44-49.
6. Housset M, Dufour B, Maulard-Durdux C, et al. Concomitant fluorouracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:19a (abs).
7. Arias F, Dominguez MA, Martinez E, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma: Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:373-378.
8. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000; 5:471-478.
9. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a phase I/II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:665-672.
10. Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, et al. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: Report of a single institution. *Urology* 2004; 63:73-77.
11. Rodel C, Grabenbauer CG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-3071.
12. Chen WC, Liaw CC, Chuang CK, et al. Concurrent cisplatin, fluorouracil, leucovorin and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:726-733.
13. Tirindelli Danesi D, Arcangeli G, Cruciani E, et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy: Long term results *Cancer* 2004; 101:2540-2548.
14. Dunst J, Diestelhorst A, Kuhn R, et al. Organ sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2005;181:632-637.
15. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-Fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1072-1080.
16. Dalbagni G, Genega E, Hshibe M, et al. Cistectomy for bladder cancer: A contemporary series. *J Urol* 2001; 165:1111-1116.
17. Stein PL, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
18. Pos FJ, Hart G, Schneider C, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1168-1173.
19. Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer: A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994; 33:397-402.

20. Goldobenko GV, Matveev BP, Shipilov VI, et al. Radiation treatment of bladder cancer using different fractionation regimens. *Med Radiol (Mosk)* 1991; 36:14-16.
21. Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: Overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:259-267.
22. Maciejewsky B, Maciejewsky S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991; 21:163-170.
23. Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75:34-43.
24. Kob D, Arndt J, Kriester A, et al. Results of percutaneous radiotherapy of bladder cancer using 1 and 2 series of irradiation. *Strahlenther Onkol* 1985; 161:673-677.
25. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:2901-2907.
26. Varveris H, Delakas D, Anezinis P, et al. Concurrent platinum and docetaxel chemotherapy and external radical radiotherapy in patients with invasive transitional cell bladder carcinoma: A preliminary report of tolerance and local control. *Anticancer Res* 1997; 17:4771-4780.
27. Dunst J, Weigel C, Heynemann H, et al. Preliminary results of simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel for urinary bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 1999; 175Suppl 37:10.
28. Nichols RC Jr, Sweetser MG, Mahmood SK, et al. Radiation therapy and concomitant paclitaxel/carboplatin chemotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A well tolerated combination. *Int J Cancer* 2000; 90:281-286.
29. Kent E, Sandler H, Montie J, et al. Combined modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2540-2545.
30. Sangar VK, McBain CA, Lyons J, et al. Phase I study of conformal radiotherapy with concurrent gemcitabine in locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2005; 61:420-425.
31. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Muscle invading bladder cancer: RTOG protocol 99-06: Initial report of a phase I/II trial of selective bladder conservation employing TURBT, accelerated irradiation sensitized with cisplatin and paclitaxel followed by adjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:379s (abstr).
32. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy and radiation. Management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001; 58:380-385.
33. Bouchner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* 1998; 160:29-33.

6.2.6 Chemioterapia adiuvante

Il ruolo della chemioterapia adiuvante per pazienti sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma vescicale pT3-4 e/o N+ è ancora oggetto di discussione.

La sopravvivenza di questi pazienti a 5 anni è del 25-35% al massimo ed il razionale di un trattamento post-operatorio è quindi quello di ritardare l'intervallo libero da ripresa di malattia e di prolungare la sopravvivenza.

I potenziali vantaggi della chemioterapia adiuvante sono:

1. valutazione del rischio basata su criteri patologici anziché clinici
2. trattamento precoce della malattia micrometastatica
3. nessun ritardo nel trattamento chirurgico

I potenziali svantaggi della chemioterapia adiuvante sono:

1. impossibilità di una valutazione in vivo del trattamento
2. difficoltà nella somministrazione della chemioterapia dopo cistectomia radicale

Pochi studi randomizzati hanno valutato il ruolo della chemioterapia adiuvante dopo cistectomia radicale.

Purtroppo tutti questi studi hanno randomizzato un numero troppo esiguo di pazienti per poter dare risultati conclusivi.

Una revisione sistematica di questi studi (10) ha evidenziato numerosi problemi metodologici: insufficiente numero di pazienti, analisi statistica inappropriata, utilizzo di chemioterapia subottimale e inappropriata interruzione dell'arruolamento di pazienti.

Una metanalisi su 6 studi randomizzati ha valutato i dati di sopravvivenza di 491 pazienti (11). Nonostante i dati suggeriscano un incremento assoluto in sopravvivenza del 9% a 3 anni, il ruolo

della chemioterapia adiuvante è ancora oggetto di discussione e né gli studi randomizzati, né la meta-analisi hanno fornito dati sufficienti per raccomandarne l'utilizzo nella pratica clinica (**livello di prova I; forza della raccomandazione C**).

TABELLA 2. ADJUVANT CHEMOTHERAPY TRIALS FOLLOWING CYSTECTOMY

INVESTIGATORE	ANNO	REGIME	CHEMIO	NO CHEMIO	RISULTATI
Logothetis (1)	1988	CISCA	62	71	Beneficio Non randomizzato
Skinner (2)	1991	CAP	47	44	Beneficio Pochi pazienti
Stockle (3;4)	1992	M-VAC/M-VEC	23	26	Beneficio No terapia a ripresa
Studer (5)	1994	DDP	40	37	Non beneficio
Bono (6)	1995	CM	48	35	Non beneficio per NO
Freiha (7)	1996	CMV	25	25	Beneficio in relapse free survival
Otto (8)	2001	M-VEC	55	53	Non beneficio
Cognetti (9)	2008	GC	97	86	Non beneficio per NO o N+

CISCA = cisplatino, ciclofosfamide e doxorubicina; CAP = cisplatino, ciclofosfamide e doxorubicina; M-VAC = methotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino; M-VEC = methotrexate, vinblastina, epirubicina e cisplatino; DDP or C = cisplatino; CMV = cisplatino, methotrexate e vinblastina, GC = gemcitabina e cisplatino

BIBLIOGRAFIA

- Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J.Clin.Oncol.* 1988;6:1590-6.
- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J.Urol.* 1991;145:459-67.
- Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 nad pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. *J Urol.* 1992;148:302-7.
- Stockle M, Meyenburg W, Wellek S. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
- Studer UE, Bacchi M, Biedermann C. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152:81-4.
- Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol.Ital.* 1997;11:5-8.
- Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155 (2):495-9.
- Otto T, Börgemann C, Krege S, Rübber, H., and participating clinicians*, *Hartung, R., Haubensak, K., Henning, K., Hertle, L., Jocham, D., Kröpfl, D., Rassweiler, J., Roth, S., Tauber, R., Tschada, R., and Weissbach, L. Adjuvant Chemotherapy in locally advanced Bladder Cancer (PT3/PN1-2,M0) - A Phase III Study. *Eur Urol* 39(Suppl 5), 147. 2001. Ref Type: Abstract
- Cognetti, F., Ruggeri, E. M., Felici, A., Gallucci, M., Muto, G., Pollera, C. F., Massidda, B., Rubagotti, A., Giannarelli, D., Boccardo, F., and on behalf of the Study Group. Adjuvant chemotherapy (AC) with cisplatin + gemcitabine (CG) versus chemotherapy (CT) at relapse (CR) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) submitted to radical cystectomy (RC). An Italian multicenter randomised phase III trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 26. 2008. Ref Type: Abstract
- Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: What we do not know and why. *Ann Oncol* 2000;11(7):851-6.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189-99; discussion 199-201.

6.2.7 Radioterapia palliativa

I pazienti affetti da neoplasia della vescica presentano frequentemente comorbidità legate al consumo di tabacco come la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa e le broncopneumopatie croniche ostruttive. In circa il 20-30% dei pazienti con interessamento da parte della neoplasia della tonaca muscolare (> T2) le comorbidità associate non solo limitano l'aspettativa di vita in quanto tali, ma pregiudicano la possibilità di pianificare ed attuare una strategia terapeutica con finalità curativa (2).

Pertanto, sebbene alcuni pazienti giungano alla diagnosi con malattia potenzialmente curabile, di fatto non sono suscettibili di trattamenti radicali perché o troppo anziani, o considerati pazienti con compromissione delle condizioni generali ("frail") (3).

In tutti questi pazienti trova un ruolo importante la radioterapia palliativa, la quale viene effettuata con lo scopo di controllare il più a lungo possibile la sintomatologia correlata alla neoplasia senza essere gravata da effetti tossici importanti e non accettabili per questa categoria di pazienti.

I sintomi più spesso presenti nei casi di neoplasia vescicale localmente avanzata, per i quali trova un ruolo il trattamento radiante sono:

1. ematuria
2. dolore pelvico
3. ostruzione ureterale e/o urinaria (4).

Sebbene la radioterapia sia impiegata frequentemente con finalità palliativa, lo schema ottimale di trattamento rimane oggetto di studio e il suo ruolo nel controllo dei sintomi e sulla qualità di vita dei pazienti è stato definito solo da studi retrospettivi.

Accanto al frazionamento convenzionale che prevede una dose in palliazione di 50 Gy in 25 frazioni da 2 Gy/die (tempo totale di trattamento 5 settimane), sono stati ampiamente impiegati gli schemi di radioterapia ipofrazionata con l'obiettivo di controllare efficacemente la sintomatologia con un minor numero di sedute.

L'impiego dell'ipofrazionamento può però esporre ad un aumento della tossicità tardiva a carico dei tessuti sani limitrofi, per cui la scelta della dose da erogare deve essere fatta valutando in maniera completa le condizioni generali del paziente e la sua aspettativa di vita (5). Tra gli schemi ipofrazionati, uno tra i più impiegati prevede la somministrazione di 30 Gy in 10 frazioni durante due settimane.

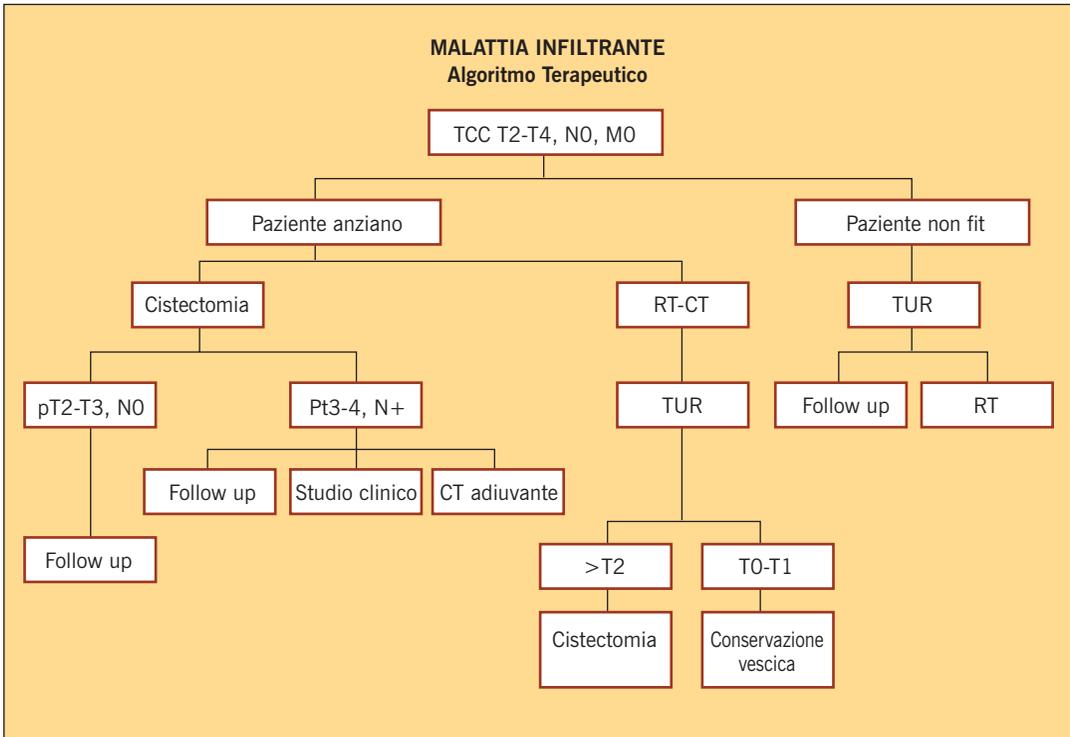
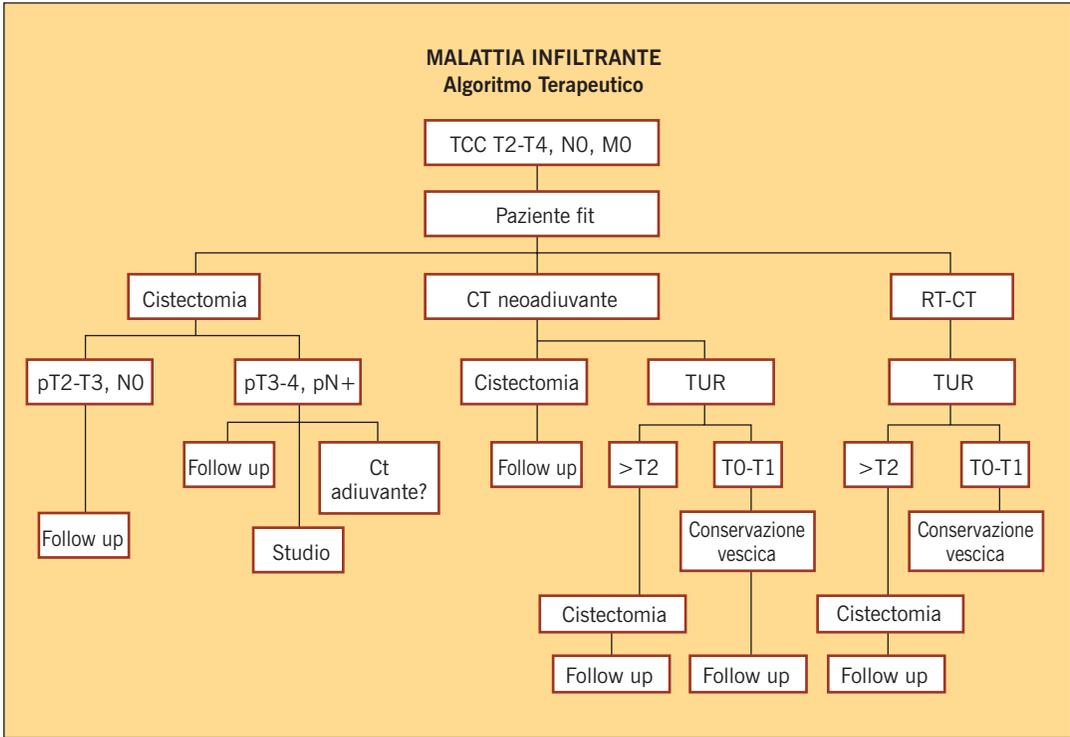
Una valutazione retrospettiva di quest'ultimo frazionamento ha evidenziato che, tra i diversi sintomi, solo l'ematuria è stata controllata da questo regime radioterapico con scarsa efficacia nel controllo degli altri sintomi (6).

Alcuni studi di ipofrazionamento hanno dimostrato la possibilità di un controllo dei sintomi urinari in circa il 25% dei pazienti con una tossicità accettabile (6,7,8,9).

Il controllo dei sintomi è risultato inoltre non dipendente dal regime di ipofrazionamento regime utilizzato (10), né sono stati evidenziate differenze in termini di tossicità e di sopravvivenza

In conclusione la radioterapia ipofrazionata palliativa nel trattamento di pazienti affetti da neoplasia localmente avanzata della vescica non suscettibili di altri trattamenti risulta pertanto essere il trattamento di scelta sia in termini di controllo dei sintomi che in termini di impatto nella vita dei pazienti (11)(12)

(livello di prova III, forza della raccomandazione B)



BIBLIOGRAFIA

1. Michael Milosevic, Mary Gospodarowicz, Radiotherapy for Bladder Cancer Urology 69 Suppl 1A: 80-92, 2007.
2. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Principles and Practice of Radiation Oncology Fifth edition 2007 Lippincott Williams & Wilkins
3. McBain CA, Logue JPRadiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: treatment planning and delivery in the 21st century. Semin Radiat Oncol. 2005;15:42-8.
4. Kanski A, Feigenberg S, Chow E. Palliative radiation therapy. Semin Oncol. 2005;32:156-64.
5. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Kanski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. Cancer. 2007;109:1462-70.
6. Petrovich Z, Jozsef G, Brady LW. Radiotherapy for carcinoma of the bladder: a review. Am J Clin Oncol. 2001;24:1-9
7. McLaren DB, Morrey D, Mason MD Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. Radiother Oncol. 1997;43:171-4.
8. Scholten AN, Leer JW, Collins CD Hypofractionated radiotherapy for invasive bladder cancer. Radiother Oncol. 1997;43:163-9.
9. Jose CC, Price A et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder.Clin Oncol (R Coll Radiol). 1999;11:330-3
10. Duchesne GM, Bolger JJ. et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:379-88.
11. Vrouvas J, Dodwell D, Ash D, Probst H. Split course radiotherapy for bladder cancer in elderly unfit patients. Clin Oncol1995;7:193-195
12. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, et al: Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 97 Suppl. 8:2115-2119, 2003

6.3 Malattia metastatica

6.3.1 Chemioterapia in pazienti "fit"

Circa il 50% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante sviluppa una ripresa di malattia locale o a distanza, mentre circa il 10-15% dei pazienti si presenta con malattia metastatica al momento della diagnosi (1)

Schemi di chemioterapia contenenti cisplatino rappresentano lo standard nel trattamento del carcinoma vescicale metastatico fin dagli anni 80.

AUTORE	CT	N	RISPOSTE	MEDIANA SOPRAVV	SCHEMA MIGLIORE
Loehrer (2)	M-VAC CDDP	126 120	39% 12%	12,5 8,2	M-VAC
Logothetis (3)	M-VAC CISCA	65 55	65% 46%	12,6 10,0	M-VAC
Von der Maase (4)	M-VAC GC	202 203	46% 49%	14,8 13,8	M-VAC ~ GC
Sternberg (5)	M-VAC HD-M-VAC	134 129	62% 50%	14,5 14,1	M-VAC ~ HD-M-VAC
Bamias (6)	M-VAC DC	109 111	54% 37%	14,2 9,3	M-VAC

M-VAC ha dimostrato di essere superiore al cisplatino, al CISCA e più recentemente alla combinazione di Docetaxel e cisplatino. Nello studio di confronto tra M-VAC e GC nessuno dei due schemi si è dimostrato superiore all'altro sia in termini di risposta che di sopravvivenza seppure lo studio non era progettato per dimostrare l'equivalenza (4).

La sopravvivenza a lungo termine ha confermato la sovrapposibilità dei 2 regimi (7;8)

La maggiore differenza tra i due regimi è stata in termini di tossicità con una minore tossicità per lo schema cisplatino-gemcitabina. E' però da sottolineare che M-VAC risulta meglio tollerato con l'aggiunta di fattori di crescita che non sono stati utilizzati in questo studio.

Lo schema M-VAC ad alta intensità di dose (HD-M-VAC) con G-CSF ha dimostrato di essere meno tossico e più effice di M-VAC standard in termini di densità di dose, tasso di risposte e sopravvivenza a 2 anni, senza però differenze in termini di sopravvivenza mediana (8).

In conclusione gli schemi di chemioterapia contenenti cisplatino sono in grado di prolungare la sopravvivenza fino a una mediana di 14-15 mesi. I pazienti con sopravvivenza a lungo termine sono quelli con sola malattia linfonodale (non viscerale) e buon performance status (9) **(livello di prova I)**.

Il trattamento di prima linea per pazienti fit per cisplatino dovrebbe prevedere GC, M-VAC preferibilmente con G-CSF in profilassi o HD-M-VAC con G-CSF **(forza della raccomandazione: A)**

Carboplatino

Non esiste alcuna dimostrazione che il carboplatino sia equivalente al cisplatino negli schemi di combinazione. Vari schemi di combinazione contenenti carboplatino al posto del cisplatino sono stati testati in studi randomizzati di fase II ed hanno portato ad una minore percentuale di risposte ed a sopravvivenze più brevi (10-12).

L'unico studio randomizzato di fase III di comparazione tra carboplatino-paclitaxel ed M-VAC, ha portato ad una percentuale di risposte più bassa (28%) per il braccio con carboplatino e lo studio è stato chiuso per un troppo lento arruolamento (13).

In conclusione, gli schemi contenenti carboplatino sono inferiori a quelli contenenti cisplatino in termini di risposte e di sopravvivenza **(livello di prova II)** e non può essere raccomandato per il trattamento di prima linea di pazienti fit **(forza della raccomandazione D)**

Combinazioni non contenenti platino

La gemcitabina ed il paclitaxel sono stati studiati in varie combinazioni sia in prima che in seconda linea. Se si eccettua uno studio di combinazione nel quale è stata riscontrata una notevole tossicità polmonare (14), questa combinazione risulta ben tollerata e con una percentuale di risposte tra il 38% ed il 60% (15-20).

In mancanza di uno studio randomizzato che confronti le combinazioni contenenti platino con quelle non contenenti platino, queste ultime combinazioni non possono essere utilizzate in prima linea in pazienti fit **(livello di prova V; forza della raccomandazione D)**

6.3.2 Chemioterapia di seconda linea

Non esiste al momento uno standard per il trattamento chemioterapico di seconda linea di tumori vescicali, né sono stati validati fattori prognostici in grado di guidare le scelte terapeutiche. I farmaci testati in seconda linea (paclitaxel, docetaxel, oxaliplatino, topotecan, lapatinib, gefitinib e bortezomib) hanno dato risposte tra lo 0% ed il 13% in studi di fase II.

Risposte superiori si sono ottenute con l'utilizzo della Gemcitabina ma la maggior parte dei pazienti ha già ricevuto il farmaco nel trattamento di prima in associazione con il cisplatino.

La Vinflunina, un alcaloide della Vinca di terza generazione ha dato un tasso di risposte del 18% ed un controllo di malattia nel 67% dei pazienti in uno studio di fase II. Un recente studio randomizzato di fase III di confronto tra Vinflunina e terapia di supporto (21) non ha dimostrato una differenza significativa in termini di sopravvivenza. La sopravvivenza ottenuta non si è dimostrata superiore a quella ottenuta con altri farmaci come il docetaxel, la gemcitabina o il pemetrexed, quando usato in seconda linea.

Il Pemetrexed in un primo studio di fase II in pazienti pretrattati aveva dimostrato un tasso di risposte promettente (28%) ed un profilo di tossicità accettabile con la supplementazione di vitamina B12 e di acido folico (22). Purtroppo questi risultati non sono stati confermati da un successivo studio, forse per variabili legate alla selezione dei pazienti (23).

Con la combinazione di paclitaxel e gemcitabina in prima linea si sono ottenuti tassi di risposta tra il 38 ed il 60% in relazione alla risposta al primo trattamento e all'intervallo libero da progressione dopo il primo trattamento (15;20;24;25).

Nessuno studio randomizzato ha però valutato il reale valore di questa combinazione in seconda linea. In conclusione, pochi studi di fase II hanno valutato la terapia di seconda linea con singoli agenti o con combinazioni non contenenti platino **(livello di prova V)** per cui la terapia di seconda linea con agenti singoli o con la combinazione di Paclitaxel e Gemcitabina può essere considerata in pazienti con buon PS **(Forza della raccomandazione B)**

6.3.3 Chemioterapia in pazienti “non fit” o anziani

Circa un terzo dei pazienti con malattia metastatica o inoperabile è considerato non idoneo quindi a ricevere un trattamento a base di cisplatino patologie cardio-vascolari concomitanti o insufficienza renale.

Numerosi studi di fase II hanno valutato la sostituzione con il carboplatino, mostrando tuttavia risultati inferiori in termini di efficacia.(26-30)

L'unico studio di fase III disegnato per confrontare il regime M-VAC con Carboplatino e Paclitaxel non ha completato l'arruolamento previsto. Tuttavia i dati preliminari di Dreicer su 80 pazienti riportano una sopravvivenza mediana di 13.8 mesi nel braccio con carboplatino contro 15.4 mesi per i pazienti trattati con M-VAC(13).

Le combinazioni con il carboplatino possono però rappresentare una valida opzione terapeutica nel trattamento di pazienti anziani con insufficiente funzionalità renale o comorbidità. **(livello di prova V- grado di raccomandazione B)**

Per quanto riguarda i pazienti anziani, in una analisi retrospettiva su 381 pazienti con malattia avanzata trattati con schemi a base di cisplatino o carboplatino, nei pazienti con età superiore a 70 anni si è registrato una aumentata tossicità ematologica e renale. Tuttavia stratificando per età e schema di trattamento, non si sono osservate significative differenze nel tasso di risposte globali tra i vari gruppi. La sopravvivenza mediana, anche se lievemente a favore degli schemi a base di cisplatino (10.5 mesi vs 9.3 mesi), risulta sovrapponibile(31).

Pertanto nonostante la riluttanza a includere pazienti anziani in trials clinici e somministrare loro il trattamento standard, poiché tali pazienti con buon performance status, adeguata funzionalità renale e senza importanti patologie associate mostrano un profilo di tollerabilità sovrapponibile alla controparte, il paziente anziano che non presenta controindicazioni all'utilizzo deve ricevere schemi a base di cisplatino (M-VAC o CG). **(Livello di prova IV- Forza della raccomandazione: B)**

L'età cronologica singolarmente non va quindi considerata un fattore prognostico avverso che precluda il trattamento più efficace. Karnofsky Performance Status e presenza di comorbidità hanno dimostrato invece impattare negativamente sulla sopravvivenza globale, sia direttamente sia indirettamente limitando le scelte terapeutiche (31-34).

BIBLIOGRAFIA

1. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005;174(1):14-20.
2. Loehrer P.J.Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066-73.
3. Logothetis CJ, Dexeus F, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG et al. A prospective randomized trial comparing CISCA to M-VAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors. *J.Clin.Oncol.* 1990;8:1050-5.
4. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77.
5. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT et al. Randomized Phase III Trial of high dose intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (M-VAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer. Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-46.
6. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus M-VAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22:220-8.
7. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602-8.
8. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors (EORTC protocol 30924). *Eur J Cancer* 2006;42(1):50-4.
9. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173-81.

10. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, Barbanti G, De Capua B, De Lauretis A et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic cancer patients: A randomized phase II study. *Cancer* 1996;77:344-51.
11. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Concepción A, Begoña B et al. Carboplatin-Based versus Cisplatin-Based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80:1966-72.
12. Carteni G, Dogliotti L, Crucitta E, Martoni A, Siena S, Onat H, Bertetto O, Bono A, Amadori D, and Marini L. Phase II randomised trial of gemcitabine plus cisplatin (GP) and gemcitabine plus carboplatin (GC) in patients (pts) with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 22. 2008. Ref Type: Abstract
13. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kurross S, Edelman MJ et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100(8):1639-45.
14. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch M J, Einhorn L H, and Sweeney C J. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23(6), 1185-1191. 2005. Ref Type: Abstract
15. Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, Marini L, Schnetzer S, Sella A. Chemotherapy with Every-2-Week Gemcitabine and Paclitaxel in Patients with Transitional Cell Carcinoma who have received prior Cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001;92(12):2993-8.
16. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, Wanders J, Kaplan R, Rubenstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl.Cancer Inst.* 2000;92:205-16.
17. Guardino, A. E. and Srinivas, S. Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 21(2), 150b. 2002. Ref Type: Abstract
18. Fechner G, Siener R, Reimann M, Kobalz L, Albers P, German Association of Urologic Oncology (Auo) Bladder Cancer Study Group. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract.* 2006;60(1):27-31.
19. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM, Todd MB, Oh WK, Smith MR et al. A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2004;22(5):393-7.
20. Meluch AA, Greco FA, Burris HA3, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a Phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3018-24.
21. Bellmunt Molins, J., von der Maase, H., Theodore, C., Demkov, T., Komyakow, B., Sengelov, L., Daugaard, G., Caty, A., Carles, J., Morsli, N., and Dubois, F. Randomised phase III trial of vinflunine (V) plus best supportive care (B) vs B alone as 2nd line therapy after a platinum-containing regimen in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 26. 2008. Ref Type: Abstract
22. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinnar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curriel RE et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3451-7.
23. Galsky MD, Mironov S, Iasonos A, Scattergood J, Boyle MG, Bajorin DF. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs* 2007;25(3):265-70.
24. Fechner, G. H., Siener, R., Reimann, M., Strunk, R., Golinski, C., Heimbach, D., Wiebusch, HW., Langbein, S., Ehlert, C., Bannowsky, A., Heidenreich, A., Kühn, M., and Albers, P. Randomized phase II trial of gemcitabine and paclitaxel with or without maintenance treatment in patients with cisplatin refractory transitional cell carcinoma. *J Urol* 167(4 Suppl), 284. 2002. Ref Type: Abstract
25. Kaufman, D. S., Carducci, M. A., Kuzel, T., Todd, M. B., Raghavan, D., Oh, W. K., Smith, M. R., Nicol, S. J., and Stadler, W. W. Gemcitabine and Paclitaxel every two weeks: a completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 21(1), 192a. 2002. Ref Type: Abstract
26. Nogue-aliguer M et al: Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer* 2003; 97: 2180-2186
27. Shannon C et al: Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Effective treatment of patients with poor prognostic features. *Ann Oncol* 2001; 12: 947-952
28. Petrioli et al: Comparison between a Cisplatin-containing regimen and a Carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. *Cancer* 1996; 77: 344-351
29. Bellmunt J et al: Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1966-1972
30. Carteni G et al: phase II randomized trial of gemcitabine plus cisplatin (GP) and gemcitabine plus carboplatin (GC) in patients (pts) with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). Proc ASCO 2003; 22: 384 (Abstr 1543)
31. Bamias et al: The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2005;16(2):307-313
32. Nielsen ME et al: Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. *European urology* 2007; 51: 699-708
33. Ifeanyichukwu I et al: Prognostic impact of comorbidity in patients with bladder cancer. *European Urology* 2008; 53: 581-589
34. Weizer AZ et al: Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle-invasive bladder cancer. *The journal of Urology* 2007; 177: 1287-1293

6.4 Radioterapia palliativa

Le sedi più frequentemente coinvolte sono rappresentate dalle stazioni linfonodali addominali, dalle ossa, dai polmoni, dal fegato e dall'encefalo.

Il ruolo della radioterapia in questo stadio di malattia è limitato al controllo della sintomatologia legata alla localizzazione secondaria (soprattutto localizzazioni ossee e cerebrali). Gli schemi di trattamento impiegati non differiscono da quelli impiegati nella palliazione di metastasi da altre neoplasie primitive (1)

Diversi schemi di ipofrazione delle dosi sono stati impiegati con successo; la scelta nel singolo caso nasce dalla valutazione dello stato generale del paziente, dai trattamenti precedenti ed eventualmente concomitanti, dalla sede da trattare e dall'aspettativa di vita del paziente.

BIBLIOGRAFIA

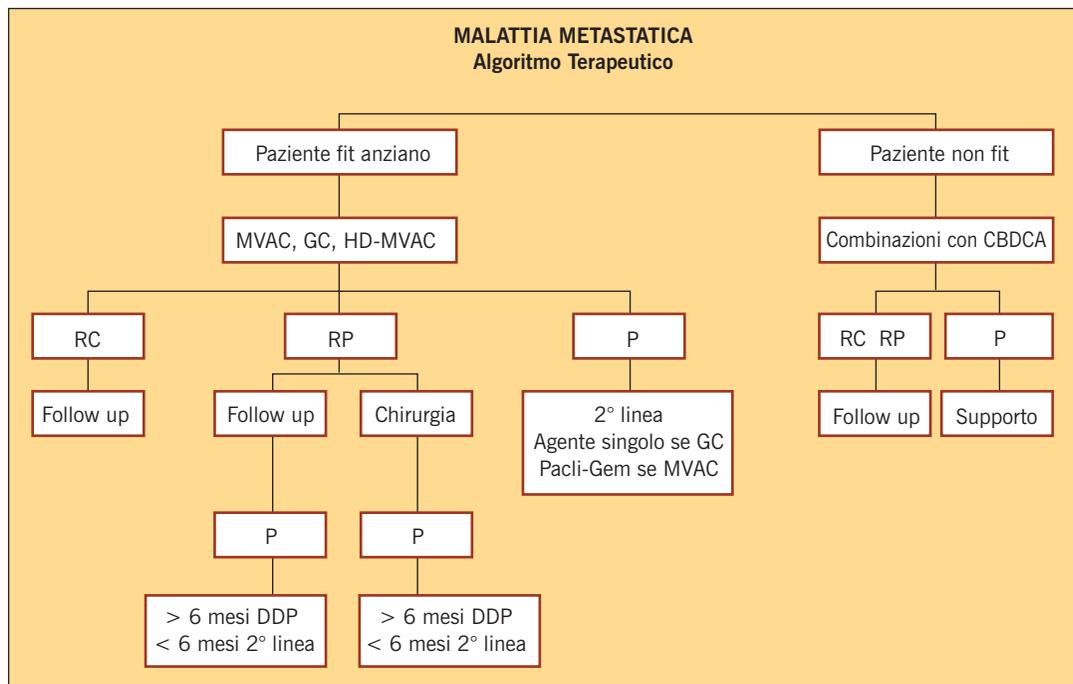
1. McBain CA, Logue JP. Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: treatment planning and delivery in the 21st century. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15:42-8.

6.5 Chirurgia della malattia residua

Alcuni studi retrospettivi di chirurgia dopo ottenimento di una risposta completa o parziale dopo chemioterapia hanno indicato che questa strategia può contribuire ad incrementare la sopravvivenza libera da malattia a lungo termine in pazienti altamente selezionati (1-3). **(livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C)**

BIBLIOGRAFIA

1. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001;165 (3):811-4.
2. Sweeney P, Millikan RE, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) in metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *J Urol* 2003;169(6):2113-7.
3. Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol* 2004;171(1):145-8.



7. FOLLOW UP

7.1 Malattia superficiale

In considerazione del rischio di ripresa di malattia e di progressione nei pazienti con carcinoma uroteliale Ta, T1, il follow up va eseguito regolarmente con una frequenza che deve essere basata sul grado di rischio considerando che la rilevazione precoce di malattia infiltrante può essere determinante e che il fattore prognostico più importante è il risultato della prima cistoscopia a 3 mesi (1-3)

Non esistono studi prospettici per valutare la frequenza del follow up cistoscopico.

Sulla base di studi retrospettivi si può quindi suggerire il seguente schema:

- **Pazienti a basso rischio:** una prima cistoscopia a 3 mesi e se negativa una successiva dopo 9 mesi e quindi ogni anno per i successivi 5 anni (**Forza della Raccomandazione: C**)
- **Pazienti ad alto rischio:** una prima cistoscopia a 3 mesi dalla TUR. Se negativa è consigliabile ripetere la cistoscopia ogni mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi il terzo anno ed ogni 6 mesi fino al quinto anno e successivamente annualmente: E' consigliabile anche un controllo annuale dell'apparato urinario superiore (**Forza della raccomandazione C**)
- **Pazienti a rischio intermedio:** in questi pazienti il follow up va adattato in maniera intermedia tra i 2 precedenti sulla base di **fattori (Forza della raccomandazione: C)**

BIBLIOGRAFIA

1. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes A, Bouffouix C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466-77.
2. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, 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(3 Pt 1):685-9.
3. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first follow-up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002;167(4):1634-7.

7.2 Malattia infiltrante

La schedula di follow up per pazienti con malattia infiltrante è legata alle probabilità di ripresa di malattia ed alle possibilità di trattamento al momento della ripresa di malattia (1).

Le sedi più tipiche di ripresa di malattia dopo cistectomia sono le recidive pelviche (5-15%), le riprese di malattia a distanza (fino al 50%) in dipendenza dello stadio patologico (2), le riprese di malattia uretrale in correlazione con il tipo di intervento effettuato (diversione ortotopica vs non ortotopica) e con la presenza di invasione stromale prostatica e secondi tumori nel tratto superiore dell'apparato urinario (1-4).

Le indicazioni per il follow up sono basate elusivamente sulla opinione di esperti e sulla evidenza che il rischio di ripresa di malattia è strettamente dipendente dallo stadio patologico al momento della cistectomia.

BIBLIOGRAFIA

1. Malkowicz SB, Van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Thuroff J, Soloway MS et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urol* 2007;69(1 Suppl):3-16.
2. Bochner B, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. *Urol Clin.North Am.* 2003;30(4):777-89.
3. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1.069 patients with 10-year follow up. *J Urol* 2007;177:2088-94.
4. Stenzl A, Bartsch G, Rogatsch H. The remnant urothelium after reconstructive bladder surgery. *Eur Urol* 2002;41(2):124-31.