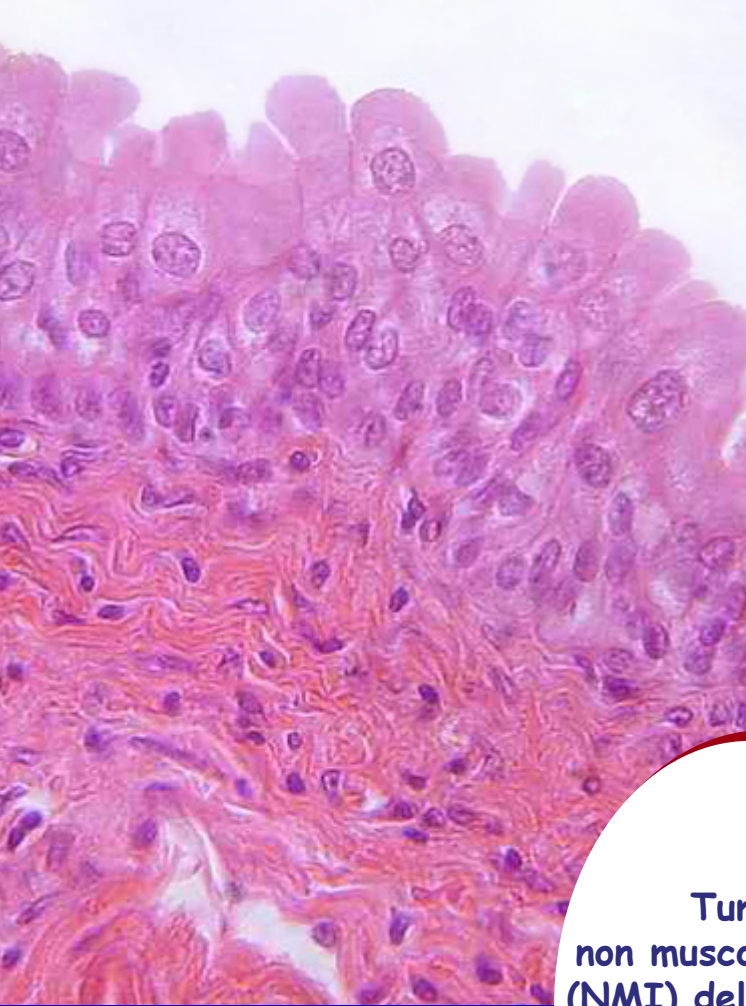




**Tumori
non muscolo invasivi
(NMI) della vescica.**

Stato dell'arte

U.O. Urologia
ASL4 Toscana - Prato
Direttore Franco Blefari





**U.O. Urologia
Ospedale S. Stefano
Azienda USL4 Toscana - Prato**

*Franco Blefari
Christian Dattilo
Andrea Del Grasso
Filippo Di Loro
Angelo Macchiarella
Marco Mencarini
Franco Rubino
Michela Spurio*

*Enrica Poli
Laura Tagliaferri*

Tel.: 0574 807415
0574 807378
e-mail: franco.blefari@gmail.com

Tumori non muscolo invasivi (NMI) della vescica Stato dell'arte

Indice

INTRODUZIONE.....	4
ANATOMIA DELLA PARETE VESCICALE.....	5
DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE ANATOMO PATOLOGICA.....	6
EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO.....	8
STORIA NATURALE.....	9
<i>Gruppi prognostici.....</i>	<i>10</i>
<i>Stadiazione clinica ed anatomo patologica.....</i>	<i>11</i>
SINTOMATOLOGIA.....	13
DIAGNOSI.....	13
<i>Ecografia.....</i>	<i>13</i>
<i>Citologia urinaria.....</i>	<i>13</i>
<i>FISH test.....</i>	<i>14</i>
<i>Markers cellulari.....</i>	<i>15</i>
<i>Uretrocistoscopia.....</i>	<i>15</i>
<i>Cromocistoscopia virtuale.....</i>	<i>16</i>
<i>Cistoscopia a fluorescenza (PPD).....</i>	<i>16</i>
<i>URO-TC.....</i>	<i>17</i>
TERAPIA.....	18
TURB.....	18
<i>Immunoterapia intravesicale.....</i>	<i>18</i>
<i>Chemioterapia Intravesicale con Mitomicina C.....</i>	<i>19</i>
<i>Singola instillazione precoce (early treatment) dopo TURB.....</i>	<i>20</i>
<i>Synergo.....</i>	<i>20</i>
<i>Elettrofolgorazione.....</i>	<i>21</i>
BIBLIOGRAFIA.....	22

INTRODUZIONE

Il presente opuscolo, parte di una collana specialistica, è stato redatto a cura dell'intera équipe della U.O. di Urologia della USL 4 di Prato.

In particolare un ringraziamento va fatto a Michela Spurio, Christian Dattilo e Marco Mencarini che si sono personalmente impegnati sull'argomento.

La finalità del lavoro è quella di riassumere in breve le conoscenze e gli ultimi aggiornamenti necessari per conoscere ed affrontare nel modo corretto i tumori superficiali della vescica meglio definiti come “non muscolo invasivi”.

Con la speranza che possa essere di utilità per tutti coloro che nella pratica quotidiana hanno la necessità di avere un orientamento riguardo questa frequente patologia.

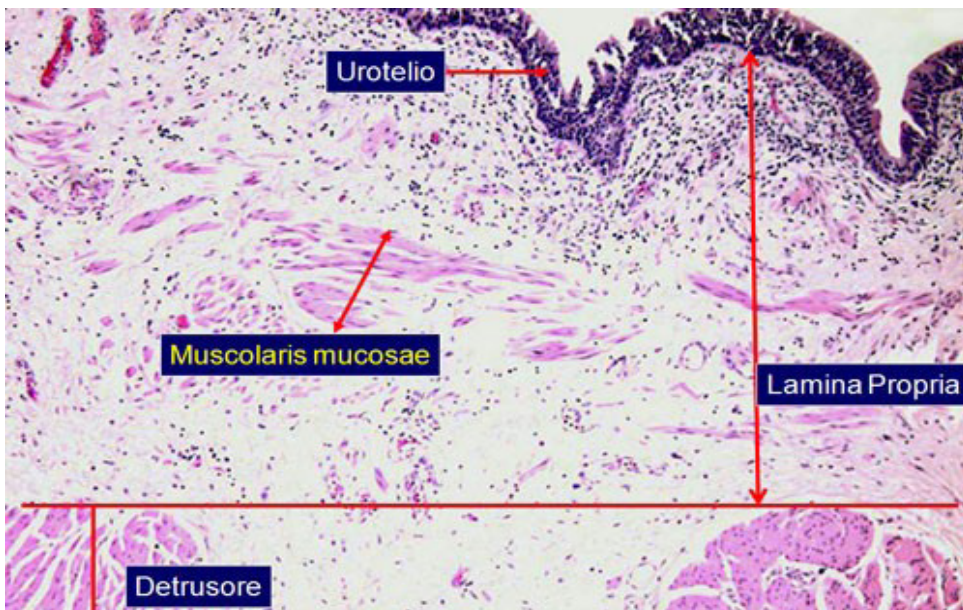
2 Maggio 2014

Franco Blefari

ANATOMIA DELLA PARETE VESCICALE

La parete della vescica ha uno spessore compreso tra 0,3-0,4 cm (distesa) e 1,5 cm (vuota) ed è costituita dai seguenti strati, dall'interno verso l'esterno:

- Strato mucoso rivestito da epitelio di transizione (urotelio). Questo si estende a tutto il sistema escretorio urinario dai calici alla pelvi renale, all'uretere fino all'uretra prostatica.
- Muscularis mucosae, piccolo strato sottomucoso di fibre muscolari lisce.
- Lamina propria, sottile strato basale connettivale.
- Strato muscolare vero costituito da fibre muscolari lisce irregolarmente disposte nello spazio che costituisce il muscolo detrusore vescicale.
- Tessuto esterno alla vescica, costituito da cellulare lasso e connettivale impropriamente definito avventizia e che nella parte superiore della vescicale ricoperto da peritoneo parietale.



Sezione istologica colorata con ematossilina-eosina che mostra l'epitelio di transizione che compone la tonaca mucosa e i fasci miocellulari che compongono la tonaca muscolare.

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE ANATOMO PATOLOGICA

Si definiscono tumori vescicali non muscolo invasivi (NMI) tutti quei processi neoplastici dell'urotelio che, nello sviluppo all'interno della parete vescicale non arrivano ad interessare lo strato muscolare del detrusore.

La linea di confine del coinvolgimento dello strato muscolare ha un importante significato prognostico nella storia naturale della malattia costituendo un essenziale elemento di giudizio sulle proprietà aggressive del processo neoplastico.

All'interno di questa definizione si comprendono diversi tipi di neoplasia.

➤ Dal punto di vista macroscopico ed endoscopico possiamo distinguere forme papillari e non papillari. Le forme papillari possono avere una crescita verso l'interno della parete (papilloma invertito) o essere vegetanti (esofitici). I non papillari assumono un aspetto a placca e sono da considerarsi sempre forme più aggressive. Di queste forme solo il papilloma invertito è da considerarsi benigno.

➤ Per quanto riguarda il grado di differenziazione cellulare oggi si distinguono forme a basso grado (LG) e ad alto grado (HG) di malignità secondo la nuova classificazione del 2004 mentre in precedenza le forme erano classificate secondo 3 gradi. Questa nuova classificazione è stata proposta nel 1998 dalla World Health Organization (WHO) e dalla International Society of Urological Pathology (ISUP) e pubblicata dalla WHO nel 2004 ⁽¹⁾. Le forme a basso grado presentano alterazioni esclusivamente citologiche ma non architetturali. Presentano inoltre un basso rischio di progressione ed hanno tendenza a recidivare ⁽²⁻³⁾. Nelle forme non muscolo invasive si distinguono i carcinomi confinati alla mucosa (Ta) e quelli coinvolgenti la lamina propria (T1). Esistono poi i carcinomi uroteliali non vegetanti, di alto grado, che vengono indicati come CIS (carcinomi in situ). Quest'ultimi sono particolarmente a rischio per la difficile diagnosi e la forte tendenza alla progressione. Sono spesso multi focali e possono coinvolgere simultaneamente l'alta via escrettrice e l'uretra prostatica ⁽⁴⁾

➤ Dal punto di vista istologico possiamo distinguere:

1. Iperplasia uroteliale

Aumento degli strati cellulari dell'urotelio con significato reattivo-irritativo senza rapporti con i processi tumorali.

2. Papilloma uroteliale

Rara neoformazione benigna in forma di sottili ramificazioni detto anche papilloma invertito che non si riproduce dopo asportazione.

3. Carcinoma uroteliale papillare non infiltrante basso grado

Neoplasia con scarse atipie cellulari e quindi a basso grado di malignità, limitata allo strato cellulare superficiale e che pertanto non può essersi già disseminata con metastasi in altri organi. Tuttavia può ricomparire (ricidiva) nel tempo, ma solo raramente progredisce a carcinoma infiltrante - vedi.

4. Carcinoma uroteliale papillare non infiltrante alto grado

Neoplasia con evidenti atipie cellulari e quindi potenzialmente maligna, ma che essendo ancora limitata allo strato cellulare superficiale non può essersi già disseminata con metastasi in altri organi. Tuttavia frequentemente può ricomparire (ricidiva) nel tempo, e può progredire a carcinoma infiltrante, specialmente se si associa a carcinoma uroteliale in situ.

5. Carcinoma uroteliale papillare infiltrante

Infiltrante significa che il carcinoma, in genere di alto grado, ha guadagnato gli strati sottostanti il rivestimento uroteliale, e quindi ha acquisito il potenziale di diffusione metastatica agli altri organi. Si distinguono diversi livelli di infiltrazione che comportano prognosi e provvedimenti terapeutici diversi:

a) infiltrante gli assi stromali o infiltrante la mucosa/sottomucosa (ancora non muscolo invasivo quindi superficiale) significa che il tumore si è esteso limitatamente allo strato più superficiale della parete vescicale, ha una bassa aggressività, una buona prognosi, e viene trattato con provvedimenti conservativi;

b) infiltrante la muscolare propria/tonaca muscolare (muscolo-invasivo) significa che il tumore si è esteso più in profondità nella parete vescicale, è decisamente più aggressivo, con prognosi peggiore, e richiede provvedimenti terapeutici adeguati per prevenirne l'ulteriore diffusione.

6. Carcinoma uroteliale in situ

E' un precursore del carcinoma infiltrante; consiste di una proliferazione di cellule uroteliali molto atipiche che, sebbene ancora limitata al rivestimento superficiale e quindi non infiltrante, ha una conosciuta propensione per progredire a carcinoma infiltrante, con cui può essere associato.

7. Displasia uroteliale

E' una proliferazione pre-neoplastica di cellule atipiche che può progredire in - o si associa con - **carcinoma uroteliale in situ**.

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il tumore vescicale è la neoplasia maligna più comune del tratto urinario (è il 7° tumore più comune nell'uomo e il 17° nella donna). In Europa il tasso di incidenza standardizzato per età è del 27 per 100.000 per gli uomini e del 6 per 100.000 per le donne ⁽⁵⁾.



In Europa il tasso di incidenza più alto è riportato in Spagna e nel sud della Finlandia. Nel 2008 il carcinoma vescicale risultava l'ottava causa più comune di mortalità cancro-specifica in Europa ^(6,7). Il tumore della vescica è rappresentato nella provincia di Prato da incidenza elevata con valori statisticamente significativi.

Il tumore della vescica è molto frequente nei Paesi occidentali, numerosi sono i fattori di rischio, conosciuti o solo potenziali, che intervengono nel suo determinismo. Tra questi il fumo di sigaretta e l'esposizione professionale sono sicuramente i più importanti. Si stima che il rischio di un tumore della vescica nei fumatori sia 2-6 volte superiore rispetto ai non fumatori ⁽⁸⁾ e che al fumo di sigaretta sia attribuibile il 66% dei tumori vescicali nei maschi e il 30% nelle femmine ⁽⁹⁾. Il rischio aumenta in maniera direttamente proporzionale alla durata dell'abitudine al fumo di sigaretta e al numero di sigarette consumate quotidianamente, mentre diventa approssimativamente simile a quello dei non fumatori dopo 15 anni dalla cessazione dell'abitudine.

In maniera simile è ampiamente documentata la stretta relazione tra esposizione a cancerogeni occupazionali e tumore della vescica ⁽¹⁰⁾. Le esposizioni occupazionali più a rischio sono quelle dovute ad ammine aromatiche, in particolare alla 2-naftilamina, benzidina, 4-amminodifenile, 4-nitrodifenile. Si stima che ai cancerogeni professionali sia attribuibile il 25% di tutti i tumori della vescica ⁽¹¹⁾.

Le attività ritenute a rischio cancerogeno per la vescica sono quelle relative alle lavorazioni della gomma, alcune lavorazioni dell'industria chimica, tessile, metallurgica, degli autotrasporti, dell'edilizia ⁽⁹⁾. E' stata riscontrata anche un'associazione con l'attività di verniciatori, parrucchiere, lavanderia a secco. La IARC ha identificato tra i principali agenti chimici cancerogeni per la vescica, insieme alle ammine aromatiche, anche gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), cancerogeni presenti in diverse attività produttive.

In Italia si stima che ogni anno vengano diagnosticati 15.987 nuovi casi di tumore nei maschi e 3326 nelle femmine, nella graduatoria di frequenza delle neoplasie il tumore della vescica occupa il 4° posto nei maschi e l'11° posto nelle femmine. In termini di mortalità la neoplasia rappresenta il 4,5% del totale dei decessi neoplastici nei maschi e l'1,7% nelle femmine.

Considerando i dati dei Registri Tumori italiani (AIRT) si evidenzia che in media ogni anno vengono individuati 70,7 casi di tumore della vescica ogni 100.000 uomini e 16,3 ogni 100.000 donne. Nell'area del Registro Tumori Toscana, nel periodo 2003-2005, il tasso d'incidenza rilevato è risultato di 76,8 ogni 100.000 maschi e di 17,6 ogni 100.000 femmine ⁽¹²⁾.

I relativi tassi standardizzati, che eliminano l'influenza della diversa composizione per classe di età della popolazione in studio, permettendo quindi il confronto tra le diverse aree geografiche, evidenziano valori italiani di 35,9 per 100.000 nei maschi e di 6,3 per 100.000 nelle femmine, mentre per il RTT i relativi valori sono 31,3 e 6,2 per 100.000. All'interno del Registro si è osservata una particolare frequenza della neoplasia nei maschi pratesi con un tasso standardizzato di 43,6 per 100.000, mentre valori più bassi si osservano nelle femmine (4,7 per 100.000). Anche i tassi di mortalità sono superiori a Prato rispetto al valore medio toscano, anche se in maniera non significativa dal punto di vista statistico. Nel biennio 2006-2007 il tasso standardizzato di mortalità per tumori della vescica a Prato è risultato nei maschi di 10,6 per 100.000 contro il 9,4 per 100.000 della Toscana e nelle femmine di 2,2 per 100.000 a fronte del valore toscano di 1,7 per 100.000. Le ragioni di questa diversa frequenza del tumore della vescica nell'area pratese non sono note; è verosimile che, almeno in parte, questo fenomeno possa essere correlato alle tipologie delle attività industriali dell'area, ed in particolare all'importante industria tessile pratese. In passato l'esposizione professionale ritenuta maggiormente a rischio per il carcinoma vescicale nella Provincia, è stata quella del comparto tintorio pratese che ha ampiamente utilizzato coloranti azoici, contenenti alcune ammine aromatiche cancerogene. Tali sostanze hanno mostrato un'attività cancerogena certa per la vescica, tanto che la normativa in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro già da molti anni ne ha vietato nel nostro Paese la produzione, la lavorazione e l'impiego. Dall'analisi delle schede di sicurezza dei prodotti più venduti nel territorio pratese non risultano presenti prodotti etichettati come cancerogeni ⁽⁸⁾, anche se la normativa vigente ammette comunque la presenza di ammine aromatiche cancerogene nei preparati sotto forma di impurezze (< 0,1 % in peso).

Nel territorio pratese sono inoltre presenti diverse altre attività produttive che in letteratura risultano essere correlate ad un incremento di rischio cancerogeno per la vescica. Qui sono state condotte in passato alcune indagini epidemiologiche sui tumori professionali delle vie urinarie ⁽⁹⁾ e sull'esposizione ad amianto nel settore tessile, che hanno portato all'acquisizione di specifiche competenze professionali.

Va detto che alcuni soggetti tuttavia sviluppano questo tumore in assenza dei fattori di rischio sopra elencati. Tali pazienti presentano probabilmente una predisposizione genetica, oppure un'esposizione misconosciuta a un cancerogeno ambientale.

STORIA NATURALE

Il tumore vescicale origina come una lesione sulla parete vescicale, di aspetto papillare o più raramente appiattito o ulcerato.

Nel 75-80% dei casi la malattia al suo esordio non coinvolge la tunica muscolare. Spesso si presenta multifocale per la tendenza all'efoliazione delle cellule tumorali che vanno ad impiantarsi in altre aree vescicali creando nuove lesioni papillari. Con il tempo nel 20-40% dei casi la neoformazione può progredire infiltrando prima la lamina propria poi lo strato muscolare e, infine, il rivestimento esterno alla vescica ed i tessuti extravescicali.

Una lesione di profondità limitata alla lamina propria presenta una ridotta pericolosità: può essere resecata endoscopicamente ma ha possibilità di recidivare. Quando arriva a coinvolgere lo strato muscolare aumenta radicalmente la sua pericolosità in quanto acquista la possibilità di metastatizzare e i pazienti con neoplasia muscolo invasiva hanno un alto rischio di mortalità

cancro specifica. L'infiltrazione della tonaca muscolare può richiedere pertanto la rimozione chirurgica dell'organo ossia la cistectomia ⁽¹⁵⁾. L'invasione linfatica coinvolge in genere i linfonodi iliaci interni, otturatori, iliaci esterni e comuni, pre-sacrali e poi retro peritoneali. Le metastasi a distanza possono coinvolgere potenzialmente tutti i visceri, ma più frequentemente si localizzano a livello osseo, polmonare, epatico, peritoneale e intestinale. L'invasione locale della malattia può interessare i meati ureterali causando ostacolo al deflusso urinario e conseguente stasi a monte nella via escretrice superiore con idroureteronefrosi che può compromettere la funzione di uno o entrambi i reni, può infiltrare la prostata o l'utero, l'uretra e il peritoneo. La lesione primitiva vescicale è spesso fonte di sanguinamento che si manifesta clinicamente con ematuria che può essere lieve e transitoria ma può assumere caratteri di acuzie fino all'anemizzazione ⁽¹⁶⁾.

GRUPPI PROGNOSTICI

I pazienti con neoplasia superficiale sono suddivisibili in gruppi di rischio (basso, intermedio ed alto) sulla base di fattori prognostici derivati da analisi multivariate ⁽¹⁸⁾.

La suddivisione in gruppi di rischio non prevede comunque distinzione tra rischio di ricorrenza e rischio di progressione.

Anche se i fattori prognostici possono indicare un alto rischio di recidiva, il rischio di progressione potrebbe essere basso, mentre altri tumori potrebbero avere un elevato rischio sia di recidiva che di progressione. Il sistema di punteggio è basato su sei più significativi fattori clinici e patologici ⁽¹⁹⁾:

- ❖ numero di neoplasie (singola o multifocale)
- ❖ dimensioni della neoplasia
- ❖ tasso di recidiva
- ❖ categoria T
- ❖ presenza di CIS concomitante
- ❖ grado del tumore

➤ **a basso rischio** = G1- Ta, G1-T1-singolo. Pazienti con tumore Ta, unifocale, di basso grado, hanno un minor rischio di recidiva o progressione per cui non risulta necessaria la terapia adiuvante, considerati anche i costi e la morbilità di quest'ultima. Recenti studi, inoltre, suggeriscono che se la prima cistoscopia di controllo è negativa, la successiva può essere effettuata dopo 9 mesi fino ad eseguire gli ulteriori controlli cistoscopici annualmente. Pazienti con recidiva di stadio e grado simile possono, invece, beneficiare di chemioterapia endovesicale.

➤ **a rischio intermedio** = G1-T1-multiplo, G2-Ta, G2-T1-singolo. Pazienti con tumore Ta multifocale, di basso grado, hanno un rischio intermedio di recidiva o progressione, soprattutto in presenza di atipia o displasia. Pazienti con frequenti recidive Ta, di basso grado, necessitano di resezione chirurgica ad ogni recidiva; tutto ciò ha un impatto sulla qualità di vita del paziente stesso, considerate anche le ripetute cistoscopie. Tali pazienti devono essere, dopo la resezione,

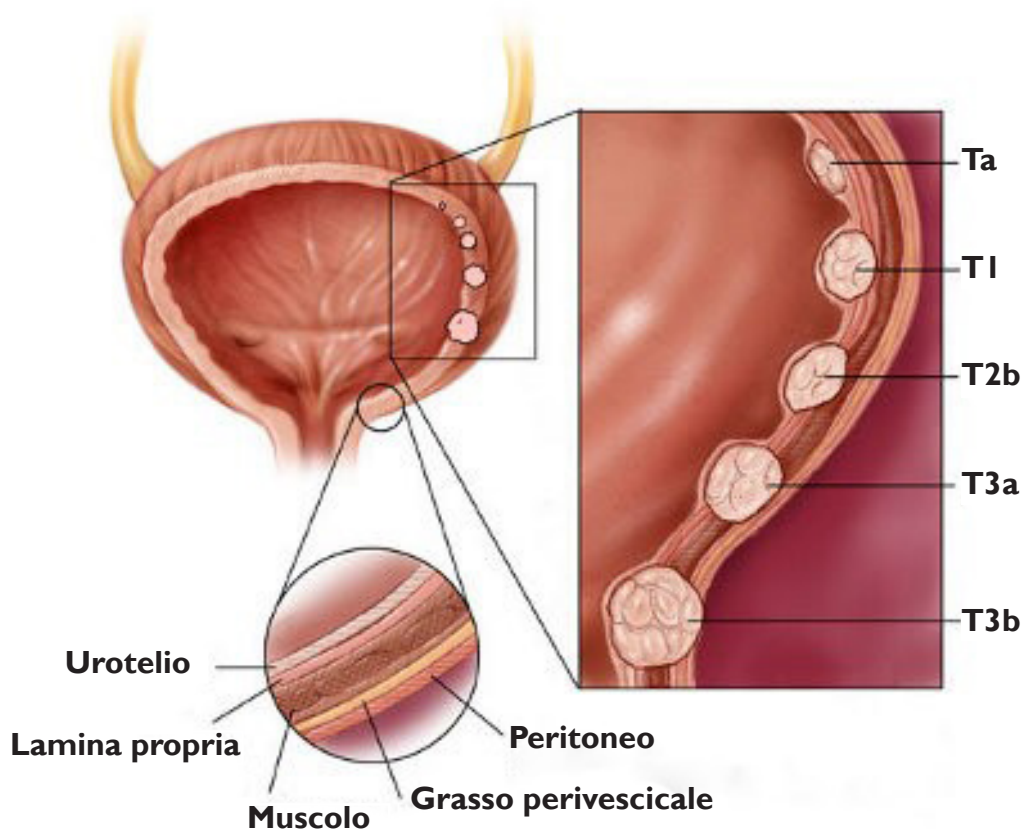
sottoposti a ciclo di terapia endovesicale; in Europa, il trattamento usuale è rappresentato dalla chemioterapia citotossica, mentre negli USA viene solitamente utilizzato il BCG.

➤ **a rischio elevato** = G2-T1-multiplo, G3-T1, Cis Pazienti con Cis e/o tumori papillari di alto grado hanno un rischio di recidiva di circa l'80% e percentuali di progressione pari a circa il 40-70%. Quando l'esame istopatologico di un tumore resecato mostra una patologia T1G3 e/o Cis, è necessario iniziare una terapia adiuvante con BCG. Una recidiva o persistenza di malattia dopo ciclo di BCG, indica per il paziente un'alta probabilità di progressione, anche se circa un terzo di tali pazienti risponde, poi, ad un secondo ciclo di terapia con BCG. Esistono due diverse correnti di pensiero, una rappresentata da quegli urologi che raccomandano ai pazienti non responder al primo ciclo di BCG di effettuare la cistectomia radicale, l'altra, invece, costituita da urologi che ritengono giusto ritardare la chirurgia radicale, consigliando un secondo ciclo di BCG. Il ritardo nell'eseguire la cistectomia radicale, però, richiede un attento e serrato monitoraggio del paziente, in considerazione del fatto che, non di rado, il tumore diventa invasivo o metastatico.

STADIAZIONE CLINICA ED ANATOMO PATOLOGICA Attualmente viene accettata la classificazione del 2002 TNM (Tumor, Node, Metastasis), aggiornata nel 2009 ma rimasta invariata per quanto riguarda i tumori vescicali⁽¹⁷⁾.

T0	Non segni del tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere definito
Ta	Carcinoma superficiale non invasivo
Tis	Carcinoma in situ “tumore piatto”
T1	Tumore che invade il tessuto connettivo sottoepiteliale
T2	Tumore che invade la parete muscolare <i>T2a Tumore che invade superficialmente la parete muscolare (metà interna)</i> <i>T2b Tumore che invade profondamente la parete muscolare (metà esterna)</i>
T3	Tumore che invade i tessuti perivescicali <i>T3a Microscopicamente</i> <i>T3b Macroscopicamente (Massa extravescicale)</i>
T4	Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: prostata, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale <i>T4a Tumore che invade prostata o utero o vagina</i> <i>T4b Tumore che invade la parete pelvica o addominale</i>

	N - linfonodi regionali
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo ≤ 2 cm
N2	Metastasi in un singolo linfonodo > 2 cm ma ≤ 5 cm, o multipli linfonodi ≤ 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	Metastasi a distanza



SINTOMATOLOGIA

L'ematuria (presenza di sangue nelle urine) è il segno caratteristico del tumore vescicale ed anche solo un episodio deve essere indagato. L'ematuria di origine vescicale in genere riguarda l'intera durata della minzione e non si accompagna ad altri sintomi. Se invece il papilloma cresce sul trigono vescicale o sul collo può presentarsi con pollachiuria, urgenza minzionale, stranguria o sintomi ostruttivi. L'infiltrazione degli sbocchi ureterali da parte della neoplasia può causare idronefrosi e colica renale. L'esame obiettivo non permette di ottenere informazioni utili ai fini di una diagnosi o stadiazione.

DIAGNOSI

ECOGRAFIA

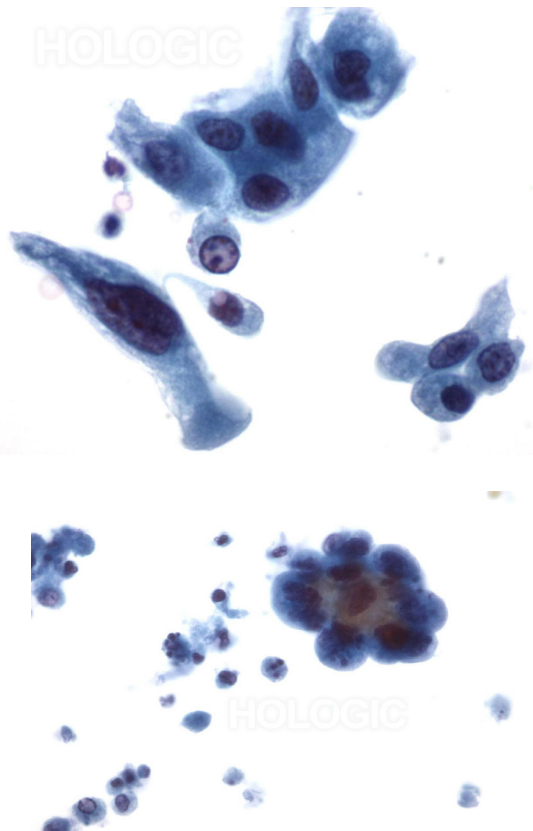
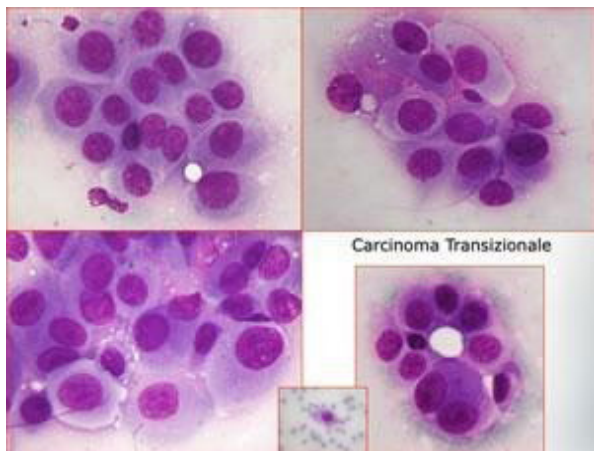
Rappresenta spesso il primo esame che viene effettuato nel sospetto di una neoplasia vescicale. A volte il rilievo di papillomi vescicali è incidentale, cioè avviene per caso durante uno studio ecografico dell'addome richiesto per altri motivi⁽²¹⁾. Il rilievo incidentale di una irregolarità focale della parete vescicale deve essere sempre oggetto di una valutazione specialistica. L'ecografia permette inoltre di valutare le alte vie escrettrici con l'identificazione di neoformazioni della pelvi e dei calici renali o mediante la visualizzazione di una idronefrosi che potrebbe essere secondaria ad una ostruzione neoplastica dell'uretere (2%). Lo studio ecografico deve essere condotto a vescica piena per migliorare la sensibilità della metodica. Risultano tuttavia di difficile individuazione ecografica le neoformazioni vescicali inferiori ai 5 mm di diametro. Coaguli vescicali, fibrina, presenza di un 3° lobo prostatico, scarso riempimento vescicale possono generare immagini che simulano un papilloma vescicale. Per tali motivi la sensibilità di questo esame è strettamente legata all'esperienza dell'operatore.



CITOLOGIA URINARIA

La citologia urinaria è un'indagine semplice e non invasiva che ricerca cellule tumorali nelle urine del paziente. Devono essere raccolte le prime urine della mattina perché sono le più ricche di cellule esfoliate dall'epitelio durante la notte. Il patologo osserva al microscopio il sedimento di tali campioni e fornirà una risposta negativa (presenza di cellule uroteliali mature, cioè normali), positiva (presenza di cellule neoplastiche), o dubbia. Ha una alta sensibilità nei tumori di alto grado ma bassa in quelli di basso grado. La sensibilità della citologia urinaria nel CIS è alta per la scarsa coesione cellulare e l'elevata presenza di cellule uroteliali ad elevata anaplasia nelle urine⁽²²⁾.





La citologia negativa non esclude tuttavia la presenza di neoplasia uroteliale. E' una indagine operatore dipendente⁽²³⁾. La valutazione può essere inficiata da IVU, calcolosi delle vie urinarie o instillazioni intra vescicali con chemioterapici⁽²⁴⁾.

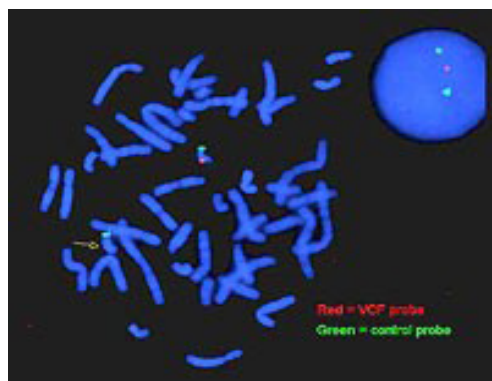
FISH TEST

Metodica di citogenetica molecolare che evidenzia l'aneuploidia (alterazione nel numero dei cromosomi) tipica della trasformazione neoplastica delle cellule.

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) utilizza una sonda molecolare (piccola sequenza di DNA) marcata con sostanze fluorescenti in grado di rilevare l'aumento del numero dei cromosomi 3, 7 e 17 e la perdita di un gene situato sul braccio corto del cromosoma 9 (9p21) che codifica per la proteina p16 (oncosoppressore).

L'esame si considera positivo in presenza di almeno 4 cellule con polisomia dei cromosomi citati o di 12 cellule con perdita omozigote (entrambe le copie) di 9p21.

La FISH può essere utilizzata anche per individuare la sede della neoplasia non vescicale, analizzando selettivamente le urine raccolte dai singoli ureteri.



MARKERS CELLULARI

Considerando la scarsa sensibilità dell' esame citologico sono stati sviluppati negli ultimi anni numerosi test con markers cellulari alla ricerca di metodologie più sensibili per la diagnosi dei carcinomi uroteliali ⁽²⁴⁻²⁵⁾. Numerose reviews sui markers urinari sono state pubblicate negli ultimi anni ^(26,27-28) ma al momento non è stato individuato nessun test sufficientemente affidabile. Pertanto nessun markers ad oggi è in grado di sostituire durante il follow-up la cistoscopia, inclusa anche la citologia urinaria ⁽²⁹⁾ e non è provato che loro adozione possa dilazionare l'intervallo tra gli esami cistoscopici nel follow-up dell'urotelioma vescicale NMI ⁽³⁰⁾.

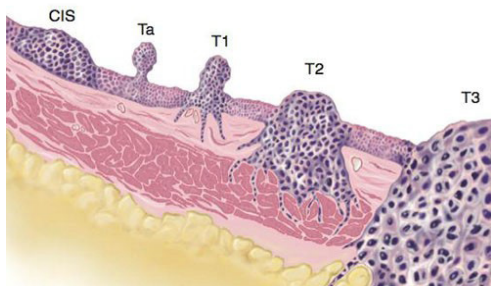
URETROCISTOSCOPIA

La cistoscopia consente di vedere grazie all'utilizzo di uno strumento a fibre ottiche la superficie interna della vescica. L'esame consente, qualora ci fosse necessità di effettuare prelievi bioptici. Viene eseguita in regime ambulatoriale con il paziente con l'uso di strumenti rigidi o flessibili e non necessita, di regola, di procedure anestesilogiche se non l'uso di lubrificanti uretrali a blando effetto anestetico locale. Nel referto diagnostico si descrivono le condizioni della mucosa del basso tratto urinario ed in particolare la pervietà uretrale e l'aspetto della mucosa in tutti i suoi segmenti (pendula, membranosa e prostatica), della mucosa vescicale in tutti



i suoi quadranti, del trigono vescicale e degli osti ureterali. Importanti informazioni della cistoscopia possono riguardare la distensibilità e la simmetria del viscere. Naturalmente, laddove viene individuata una lesione neoplastica essa deve essere descritta nei suoi aspetti morfologici, dimensionali, di localizzazione e di eventuale plurifocalità. La cistoscopia viene utilizzata sia per effettuare la prima diagnosi in caso di sospetto di papilloma che nel Follow-up di pazienti sottoposti a resezione endoscopica. In presenza di una chiara neoformazione vescicale individuata con un esame di imaging la cistoscopia può essere evitata e si può procedere direttamente con la resezione endoscopica vescicale in anestesia.

Il rischio di recidiva (70%) o di progressione (20%) del carcinoma vescicale superficiale impone che i pazienti siano sottoposti ad una sorveglianza stretta e prolungata nel tempo dopo l'iniziale diagnosi e trattamento, mediante cistoscopia. Questa sorveglianza combinata con l'uso di terapie endovesicali ed esame citologico urinario rendono questa patologia molto costosa nella gestione⁽³¹⁾. Nonostante una miglior conoscenza della biologia della malattia e l'uso di terapie endovesicali i risultati

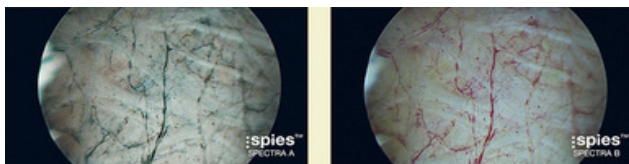


in termini di recidiva e di progressione della neoplasia vescicale superficiale non sono migliorate nelle ultime decadi⁽³²⁾ ed il fenomeno è conseguente anche a fattori iatrogeni come diagnosi misconosciute (falsi negativi agli accertamenti diagnostici) o resezioni transureterali inadeguate con permanenza di neoplasia residua o la coesistenza di carcinoma in situ non evidenziata alla cistoscopia tradizionale⁽³³⁾.

CROMOCISTOSCOPIA VIRTUALE

Si tratta di un esame cistoscopico che si basa sull'utilizzo di una luce ad una lunghezza d'onda più lunga capace di penetrare più profondamente la mucosa della vescica la quale mette in evidenza (senza ausilio di agenti foto sensibilizzanti) il tessuto patologico. Il suo utilizzo nella pratica clinica è ancora molto scarso per la mancanza di dati significativi derivanti da studi randomizzati su larga scala. NBI Olympus (Narrow Band Imaging).

Una tecnologia analoga è stata messa a punto dalla STORZ con il sistema SPIES che grazie ad un sistema di elaborazione di dati cromatici consente l'evidenziazione del reticolo vascolare della mucosa vescicale (SPIES – STORZ) sempre senza uso di sostanze coloranti o fotosensibilizzanti.

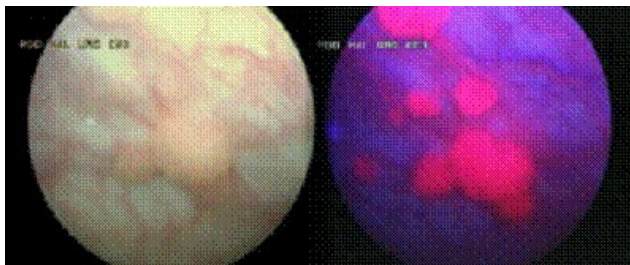


CISTOSCOPIA A FLUORESCENZA (PDD)

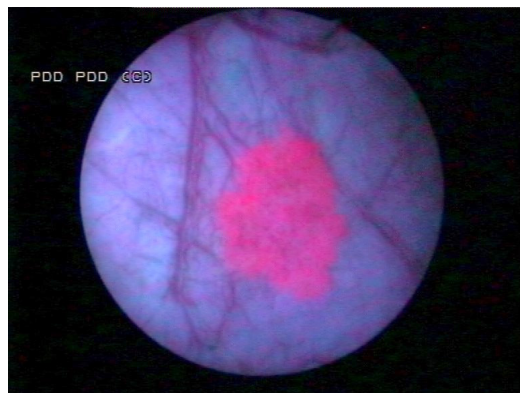
La diagnostica cistoscopia tradizionale prevede l'utilizzo di una fonte luminosa a luce bianca. L'introduzione di un farmaco fotosensibilizzante durante la cistoscopia e la TURB sembra essere l'inizio di una nuova era nella diagnosi e nel trattamento del carcinoma vescicale superficiale.

È stata sviluppata infatti già da diversi anni una metodica alternativa che utilizza una luce blu che in seguito alla instillazione endovesicale di acido 5 aminolevulinico (fotosensibilizzatore), permette di individuare visivamente con più facilità le aree vescicali interessate dalla neoplasia.

Questo nuovo strumento diagnostico risulta più sensibile rispetto alla cistoscopia tradizionale e risulta particolarmente utile nell'individuazione dei CIS^(34,35).



Tuttavia questa procedura può presentare dei falsi positivi (range da 1 a 26%) in presenza di fenomeni infiammatori, nei 3 mesi successivi ad un trattamento endovesicale con BCG o in presenza di infezioni urinarie⁽³⁶⁾. La cistoscopia a fluorescenza permette comunque una riduzione



delle recidive di circa il 9% con un rapporto costo/beneficio favorevole. Consente infatti all'operatore di individuare durante la resezione endoscopica quelle aree vescicali interessate dalla neoplasia che però non si presentano ancora con il caratteristico aspetto vegetante e che in assenza della fluorescenza non verrebbero resecate⁽³⁷⁾. Nonostante questo l'adozione della cistoscopia a fluorescenza, non può ancora essere considerato uno standard nella pratica clinica. Rimane tuttavia da dimostrare se l'utilizzo della fluorescenza permette di ottenere anche un miglioramento in termini di sopravvivenza e di progressione di malattia.

Sicuramente rappresenta un valido ausilio per migliorare il destino dei carcinomi uroteliali e trova indicazione soprattutto nei pazienti con carcinomi uroteliali ad alto grado o con citologia positiva in assenza di lesioni macroscopicamente visibili⁽³⁸⁾. La procedura PDD prevede costi aggiuntivi legati all'utilizzo del farmaco, del catetere vescicale e al prolungamento della seduta chirurgica. Va però considerato che avendo una più alta capacità diagnostica, permette di eseguire una TURB più accurata rispetto alla tecnica semplice, riducendo la probabilità di recidive e la necessità di ulteriori TURB o di cistoscopie nel follow-up.

URO-TC

L'Uro-TC è utilizzata per rilevare difetti di riempimento dei calici, della pelvi e degli ureteri. Può evidenziare idronefrosi che può indicare la presenza di neoplasia dell'uretere che ostacola il passaggio del mezzo di contrasto. Fornisce inoltre informazioni sullo stato del parenchima renale, sul volume linfonodale e sulle possibili cause non neoplastiche di ematuria (di tipo intrinseco o ab estrinseco). Può evidenziare difetti di riempimento vescicale (neoplasia esofitica della vescica). Malgrado i continui progressi tecnologici nella diagnostica per immagine⁽³⁹⁾, essa rimane comunque ancillare all'endoscopia nella diagnostica dei tumori vescicali NMI. Il suo utilizzo a differenza delle altre metodiche sinora citate permette di visualizzare le neoplasie ureterali e le eventuali localizzazioni extravescicali della malattia.

TERAPIA

TURB

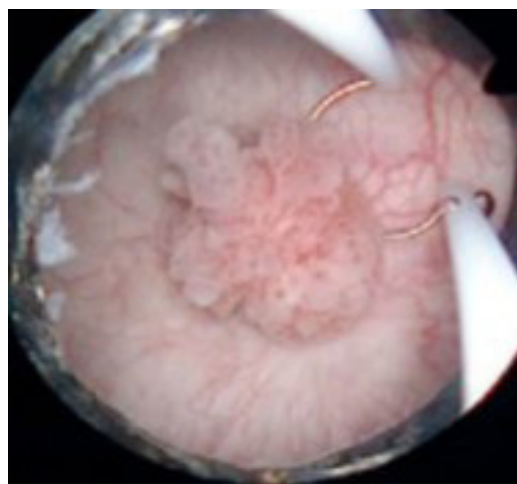
La resezione endoscopica transuretrale (TURB) della neoformazione vescicale viene effettuata con ansa diatermica ed ha una valenza diagnostica e terapeutica. Il materiale resecato viene quindi inviato all'anatomia patologica che fornisce una diagnosi ed una stadiazione patologica. Questa procedura viene effettuata in anestesia spinale o generale. L' urologo asporta con un'ansa da resezione la neoformazione vescicale comprendendo nel materiale resecato anche parte della tonaca muscolare. Questo permette di poter distinguere le forme non muscolo invasive (superficiali) da quelle muscolo invasive e di identificare quindi i pazienti da sottoporre a cistectomia⁽⁴⁰⁾.

I carcinomi uroteliali di dimensioni inferiori al centimetro possono essere asportati en bloc includendo anche parte del tessuto muscolare sottostante.

Tumori di maggiori dimensioni devono essere asportati in frammenti, inviando separatamente la base di impianto della neoformazione⁽⁴¹⁾.

La mancata presenza di fibre muscolari nei frammenti di resezione rappresenta un elevato rischio di malattia residua e di recidiva precoce. In questi casi è indicato ricorrere alla re-TURB.

Nelle malattie infiltranti la muscolare, è necessaria una terapia più radicale.



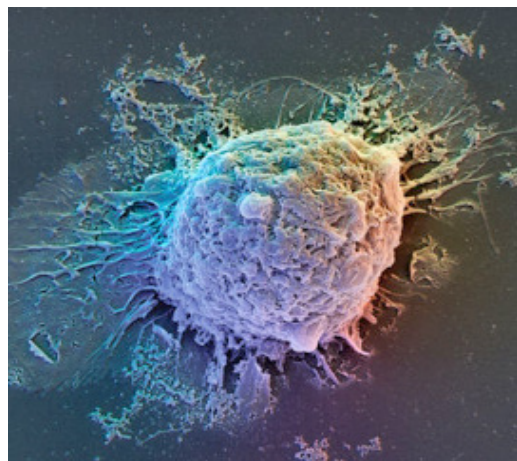
Il gold standard terapeutico comprende la cistectomia radicale, ovvero l'asportazione di vescica, prostata e vescicole seminali nell'uomo e di vescica, utero tube e ovaie nella donna. Nello stesso intervento si asportano i pacchetti linfonodali iliaco-otturatori, e si provvede alla derivazione urinaria. Nelle malattie infiltranti la muscolare (T2), è necessaria una terapia più radicale. Il gold standard terapeutico comprende la cistectomia radicale, ovvero l'asportazione di vescica, prostata e vescicole seminali nell'uomo e di vescica, utero tube e ovaie nella donna. Nello stesso intervento si asportano i pacchetti linfonodali iliaco-otturatori, e si provvede alla derivazione urinaria.

IMMUNOTERAPIA INTRAVESCICALE

Nonostante l'efficacia della TURB nell'eradicazione completa dei tumori non muscolo-invasivi della vescica (Ta, T1) è comune la ricorrenza neoplastica e la progressione verso forme più aggressive⁽⁴¹⁾. Dopo aver effettuato un intervento endoscopico per neoplasia superficiale può essere necessaria l'instillazione endovesicale di prodotti ad azione immunostimolante locale (BCG Bacillo tubercolare inattivo). L'esatto meccanismo di azione del BCG non è stato identificato. È noto che, dopo instillazione endovesicale, il BCG aderisce all'urotelio e stimola

una risposta immunitaria locale e sistemica: i bacilli vengono “internalizzati” nelle cellule uroteliali esponendo delle glicoproteine di superficie che servono da antigeni per la risposta immunitaria. Non è comunque chiaro se l'effetto antitumorale sia dovuto ad una risposta umorale specifica verso l'antigene tumorale, ad una risposta cellulo-mediata oppure al rilascio locale di citochine⁽⁴²⁾.

Alla luce dei dati disponibili il trattamento ottimale con BCG prevede un'instillazione alla settimana per 6 settimane (ciclo di attacco o induzione) seguito da un ciclo di mantenimento con periodiche instillazioni ogni 3 settimane consecutive (ciclo di mantenimento o consolidamento). Pazienti sottoposti a trattamento di mantenimento presentano una riduzione delle recidive rispetto a coloro che non hanno ricevuto il ciclo di mantenimento⁽⁴³⁾, con tassi di recidiva del 69% e dell'84% rispettivamente.



Una recente meta-analisi⁽⁴⁴⁾ ha dimostrato che, oltre alla riduzione delle recidive, il BCG riduce anche il rischio di progressione adottando uno schema di mantenimento. Il BCG è superiore ai chemioterapici nel prevenire le recidive, ma dovrebbe essere impiegato solo nei pazienti con alto rischio di recidiva (neoplasia di alto grado) e di progressione per la sua tossicità. Disturbi locali, quali pollachiuria, tenesmo e stranguria, sono abituali nella maggior parte (>90%) dei pazienti sottoposti ad immunoterapia con BCG. I disturbi aumentano di intensità con le successive instillazioni per raggiungere l'acme alla quarta instillazione. Un terzo dei pazienti riferisce ematuria macroscopica. Disturbi sistemici sono fortunatamente meno frequenti⁽⁴⁵⁾: più comunemente i pazienti lamentano disturbi di tipo influenzale quali febbre, brividi, malessere, mialgie. In alcuni pazienti (~5%) la febbre supera i 38,5°C. Seppur rara, la peggior complicanza secondaria al trattamento con BCG è la sepsi (“BCGite”): febbre elevata e persistente, brividi scuotenti, sintomi/segni di infezione sistemica, ipotensione, shock sono caratteristici della BCGite. La BCGite mette in pericolo la vita del paziente e deve essere prontamente riconosciuta ed energicamente trattata⁽⁴⁵⁾.

CHEMIOTERAPIA INTRAVESCICALE CON MITOMICINA C

Sono stati sperimentati sulla vescica numerosi farmaci chemioterapici ma soltanto pochi hanno dimostrato efficacia sul carcinoma uroteliale. La Mitomicina C è uno dei chemioterapici più utilizzati nella terapia endovesicale per la sua efficacia e scarsa tossicità sistemica; infatti, per l'elevato peso molecolare (334 Daltons), ne viene assorbita solo una minima quantità (1%) anche se somministrata subito dopo una resezione transuretrale⁽⁴⁹⁾.

Gli effetti sistemici sono rari, <3%, e tipicamente lievi: febbre, malessere, sindrome simil-influenzale. Molto rari gli effetti a carico dell'apparato emopoietico, trombocitopenia, neutropenia, anemia. Al contrario gli effetti locali sono frequenti, 30%, caratterizzati da disuria, pollachiuria, stranguria, nicturia e dolore sovrapubico

La Mitomicina C è un antibiotico antineoplastico prodotto dallo *Streptomyces caespitosus*. La lettera che segue il nome serve a distinguerla dalle mitomicine A e B, le quali solo in particolari condizioni possono essere prodotte dallo *S. caespitosus*. E' un agente alchilante che inibisce la divisione delle cellule tumorali, legandone il DNA e provocandone la frammentazione.

L'effetto citotossico dipende dalla concentrazione del farmaco, mentre non hanno importanza la dose totale e il tempo di permanenza in vescica.

Numerosi studi hanno dimostrato un effetto statisticamente significativo della terapia adiuvante nel prolungare l'intervallo privo di malattia e nel ridurre le recidive dal 53% al 47%. Non si è dimostrata alcuna efficacia sulla progressione verso una malattia invasiva, sulla metastatizzazione o sulla sopravvivenza⁽⁵⁰⁾.

La Mitomicina C è indicata nel trattamento dei carcinomi multifocali, primitivi o recidivi, e nei carcinomi recidivi di basso grado, pTa in cicli di terapia con mantenimento. Nei carcinomi G3pT1 e CIS è indicata come seconda linea o quando il trattamento con BCG non è eseguibile. La percentuale di recidive varia dal 7 al 81%.

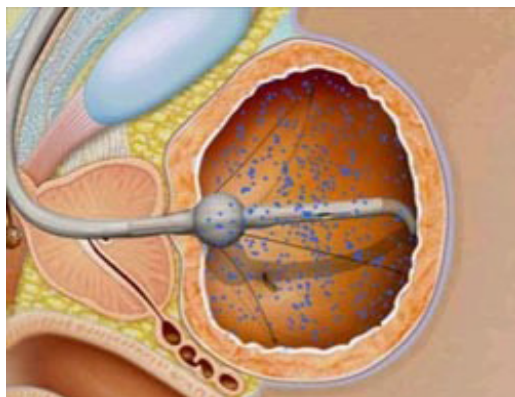
SINGOLA INSTILLAZIONE PRECOCE (EARLY TREATMENT) DOPO TURB

La singola instillazione endovescicale di chemioterapici (MITOMICINA C) dopo un'ora dalla resezione endoscopica ha dimostrato una grossa efficacia nella distruzione delle cellule neoplastiche circolanti nel lume vescicale (teoria dell'impianto) e un effetto chemioablattivo sulle cellule del letto di resezione⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾. (Guidelines on TaT1- Non Muscle Invasive – Bladder Cancer, EAU 2009 bibliografia). L'instillazione singola immediata è inoltre raccomandata nelle neoplasie ad alto/medio rischio come trattamento adiuvante iniziale prima di intraprendere il trattamento di induzione. Come dimostrato in studi condotti somministrando "one shot therapy" di Mitomicina a distanza di un'ora dalla resezione e successivamente ogni 3 mesi per un totale di 5 somministrazioni si ha un abbattimento delle recidive a breve termine e contestualmente ad un prolungamento del periodo libero da recidive⁽⁴⁸⁾.

SYNERGO

La tecnologia Synergo abbina il riscaldamento locale della parete vescicale (ipertermia) all'instillazione simultanea nella vescica stessa di una sostanza chemioterapica come la mitomicina.

Il riscaldamento e l'instillazione sono effettuati mediante un catetere che svolge la funzione di riscaldare uniformemente la parete della vescica a attraverso delle termocoppie e consente la circolazione del farmaco chemioterapico nella vescica. In condizioni di ipertermia si dovrebbe poter ottenere una maggiore efficacia del chemioterapico.

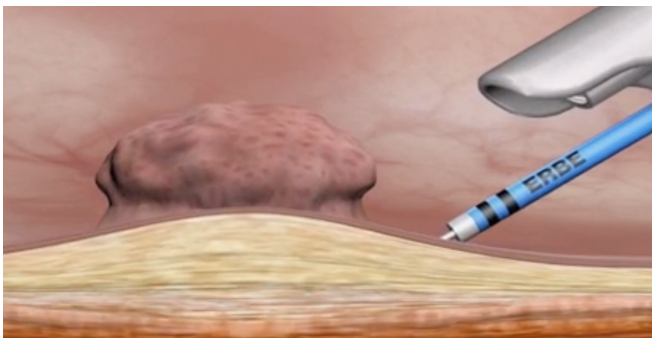


ELETTROFOLGORAZIONE

Nei pazienti con pregressi carcinomi uroteliali pTa basso grado e' possibile effettuare una diatermocoagulazione in caso di piccole lesioni individuate durante una cistoscopia di Follow up.

Questa manovra ben tollerata dai pazienti evita il ricovero ospedaliero e le procedure anestesilogiche.

Recentemente è stata introdotta la possibilità di resecare in blocco le lesioni che si dimostrano endoscopicamente come indiscutibilmente superficiali dopo idrodissezione sottomucosa della base.



BIBLIOGRAFIA

1. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954628>
2. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010 May;133(5):788-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395527>
3. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):889-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095142>
4. Sylvester R, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90-107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/163994184>
5. Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. <http://www.iarc.fr/en/publications/eresources/cancerbases/index.php>
6. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
7. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
8. Brennan et al, 2000; Negri and La Vecchia, 2000; Castello et al, 2001 Brennan 2001, IARC 2003 Kogevinas M. et al Occupational and bladder cancer among men in western Europe. *Cancer causes Control* 2003; 14 (10): 907-914
9. Porru S, et al: Bladder cancer and occupational activity, *G Ital Med Lav Ergon* 25 (3): 298-300, 2003
10. Kogevinas M. et al Occupational and bladder cancer among men in western Europe. *Cancer causes control* 2003; 14 (10): 907-914
11. European Network of Cancer Registries, <http://www.enrc.com.fr/>
12. RTT http://www.ispo.toscana.it/rtrt/tumoriintoscana/index_tumoriintoscana.html
13. Registro Nazionale dei Mesoteliomi -Terzo rapporto. ISPESL, Roma maggio 2010. European Network of Cancer Registries, <http://www.enrc.com.fr/> http://www.ispo.toscana.it/rtrt/tumoriintoscana/index_tumoriintoscana.html
14. R. Becherini, V. Monechi, A. R. Seniori Costantini, et al. "Studio caso controllo sui tumori delle vie urinarie escrettrici dell'area pratese. Simposio Internazionale Epidemiologia dei tumori occupazionali. Bari 23-24 settembre 1988
15. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001 Oct;166(4):1296-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547061>
16. Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1283-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713>
17. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265. <http://www.uicc.org/tnm/>
18. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954628>
19. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, 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 Mar;49(3):466-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
20. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010 May;133(5):788-95.
21. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996338>
22. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536-41.
23. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494853>
24. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41(3):284-9.
25. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):35-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415>
26. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003 Jan;61(1):109-18.
27. Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008 May;53(5):909-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162285>
28. Kausch I, Böhle A. Bladder cancer II. Molecular aspects and diagnosis. *Eur Urol* 2001 May;39(5): 498-506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464029>

29. Van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010 Jan;183(1):76-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913254>
30. Glas AS, Roos D, Deutekom M, et al. Tumour markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003 Jun;169(6):1975-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771702>
31. Thomas F, Noon AP, Rubin N, Goepel JR, Catto JW. Comparative outcomes of primary, recurrent and progressive high- risk non muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:145-54.
32. Rink M, Cha EK, Green D, et al. Biomolecular predictors of urothelial cancer behavior and treatment outcomes. *Curr Urol Rep* 2012;13:122-35
33. Kaush I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non muscle invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010;57:595-606.
34. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):595-606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004052>
35. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27(1):3-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262078>
36. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, et al. Hexaminolevulinic acid guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non muscle invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010;57:607-14.
37. Stenzl A, Holtl L, Bartsch G. Fluorescence assisted transurethral resection of bladder tumours: is it cost effective? *Eur Urol* 2001;39:31.
38. Danilchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, et al. Long term benefit of 5- aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174:2129-33, discussion 2133.
39. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997 Feb;157(2):480-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996338>
40. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313727>
41. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>
42. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1964-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
43. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette- Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
44. 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 Apr;53(4):709-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207317>
45. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992 Mar;147(3):596-600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538436>
46. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980 Sep 1;46(5):1158-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7214299>
47. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993 Apr;149(4):749-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236>
48. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow-up. The Journal of urology 1996 D.A. Tolley, M.K.B. Parmar, K. M. Grigor, G. Lallemand and the medical research council superficial bladder cancer working party.
49. Bouffouix C, Kurth KH, Bono A, et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell carcinoma: results of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomised trials with Mitomycin C and Doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long term treatment. *J Urol*. 1995;153:934
50. Pawinski A, Sylvester R, Kurt KH, et al. A combined analysis of the European Organisation for research and treatment of cancer and medical research council randomised clinical trials for the prophylactic treatment of Ta, T1 bladder cancer. *J Urol*. 1996;156:1934

POCKET BOOK UROLOGICI



Per gli specialisti,
i medici di base
e gli operatori sanitari

Tutti i diritti riservati. Questa pubblicazione è protetta da copyright.
Nessuna parte di essa può essere riprodotta, contenuta in un sistema di recupero
o trasmessa in ogni forma o con ogni mezzo elettronico, di fotocopia, incisione o
altrimenti, senza permesso scritto dell'editore.

Copia fuori commercio.
Omaggio

Edizioni:



Maggio 2014

Partner-Graf s.r.l.

Via Francesco Ferrucci, 73 - 59100 Prato - (Italia)

Tel. 0574 527949

Fax 0574 636250

www.partnergraf.it

e-mail: info@partnergraf.it