



Linee guida

CARCINOMA DELLA VESCICA

Edizione 2013



Coordinatore: Cora N. Sternberg

Segretario Scientifico: Fabio Calabrò

Estensori:

Fabio Calabrò
Giulia Baciarello
Michele Gallucci
Giuseppe Simone

Referee AIOM	Vito Lorusso
Referee SIURO	Alessandro Bertaccini
Referee AIRO	Marco Orsatti
Referee SIU	Vincenzo Serretta

Indice

1. Epidemiologia	6
1.1 Incidenza, mortalità e prevalenza	6
2. Aspetti correlati alla prevenzione	7
2.1 Fattori di rischio	7
2.2 Screening	8
3. Inquadramento Diagnostico	8
3.1 Classificazione	8
3.2 Diagnosi	9
3.2.1 Sintomi	9
3.3 Stadiazione	12
3.4. Prognosi	13
4. Trattamento e Follow Up della Malattia Superficiale	14
4.1 Resezione endoscopica trans-uretrale (TUR)	14
4.2 Seconda resezione endoscopica (Re-TUR)	15
4.3 Resezione endoscopica in fluorescenza	16
4.4 Terapie endovesicali adiuvanti	16
4.5 Follow up	21
5. Trattamento e Follow Up della Malattia Infiltrante	22
5.1 Cistectomia radicale	22
5.2 Chemioterapia neoadiuvante	24
5.3 Radioterapia neoadiuvante	26
5.4 Chemioterapia adiuvante	27
5.5 Strategie per la conservazione della vescica	29
5.6 Follow up malattia infiltrante	32
6. Terapia della Malattia Metastatica	32
6.1 Chemioterapia di prima linea in pazienti “fit” per cisplatino	32
6.2 Chemioterapia di prima linea in pazienti “non fit” per cisplatino	34
6.3 Chemioterapia di prima linea in pazienti anziani	35
6.4 Chemioterapia di seconda linea	36
6.5 Chirurgia della malattia residua dopo chemioterapia	37
7. Algoritmi	38
8. Bibliografia	43

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN** oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE*** (se presenti).

Grado di raccomandazione SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) IL GRADO DI RACCOMANDAZIONE SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, il grado di raccomandazione viene indicato con lettere (A;B;C;D), che sintetizzano i livelli di evidenza dei singoli studi****. Ogni lettera indica la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Grado di raccomandazione SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Viene graduata , in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

****LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN

1 - >	Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2 - >	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3 - >	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4 - >	Expert opinion.

Note:

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito www.aiom.it

** SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

*** GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

(Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello degli algoritmi).

1. Epidemiologia

1.1 Incidenza, mortalità e prevalenza

Il tumore della vescica è la neoplasia più frequente del tratto genito-urinario. Il tasso di incidenza standardizzato nel mondo è di 10,1 per 100.000 uomini e di 2,5 per 100.000 donne. In Europa la più alta incidenza è stata riportata nelle regioni orientali (23,6 negli uomini e 5,6 nelle donne) e nelle regioni meridionali (27,1 negli uomini e 4,1 nelle donne) (1).

In Italia nel periodo 1998-2002 il tumore della vescica è risultato al 4° posto in termini di frequenza fra i maschi con il 9,0% del totale delle diagnosi tumorali, mentre nelle donne è all'11° posto con il 2,7%; in termini di mortalità ha rappresentato il 4,5% del totale dei decessi neoplastici nei maschi e l'1,7% nelle femmine (2).

Nell'area Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRT) sono stati diagnosticati in media ogni anno 70,7 casi di tumore della vescica ogni 100.000 uomini e 16,3 ogni 100.000 donne. Il rischio di avere una diagnosi di tumore della vescica nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 41,6‰ fra gli uomini (1 caso ogni 24 uomini) e di 7,2‰ fra le donne (1 caso ogni 140 donne), mentre il rischio di morire è di 6,6‰ per gli uomini e di 1,0‰ per le donne.

Sono circa 27.000 i nuovi casi attesi nel 2013 (il 7,4% di tutti i nuovi casi), circa 22.000 tra gli uomini (ove occupa il quarto posto tra i tumori incidenti oltre i 50 anni e circa 5.000 tra le donne. L'incidenza del tumore della vescica mostra stabilità nel tempo dalla seconda metà degli anni '90 tra uomini e donne, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione. Tra gli uomini questo tumore presenta valori di incidenza simili nelle varie aree del Paese (intorno a 48 casi x 100.000 al Centro-Nord, 50,2 al Sud) Tra le donne si osserva un modesto decremento da Nord a Sud (Nord 9,7x100.000, Centro 9,2, Sud e Isole 7,5).

I tassi d'incidenza sono abbastanza omogenei nel nostro paese con un rapporto fra i valori più alti e quelli più bassi inferiore a 2.

L'incidenza del tumore della vescica, dopo una fase di crescita a metà degli anni Novanta, sembra essersi stabilizzata mentre la mortalità è in costante riduzione.

Si stima che per effetto dell'invecchiamento della popolazione, saranno diagnosticati in Italia 24.472 casi di tumore vescicale nel 2011 e 30.311 nel 2020.

Rappresenta il 3,6% del totale dei decessi oncologici, 4,9% tra gli uomini, 1,8% tra le donne (pool AIRTUM 2006-2009). La mortalità presenta una tendenza alla riduzione sia tra gli uomini (-1,6%/anno) sia tra le donne (-2,6%/anno).

La sopravvivenza relativa a 5 anni è passata dal 71% negli uomini e dal 69% nelle donne nel periodo dal 1990 al 1994, rispettivamente al 77% negli uomini e al 72% nelle donne nel periodo dal 2000 al 2004.

La prevalenza del tumore della vescica è del 10%, rappresentando il 3° tumore per prevalenza in Italia (180.775 casi negli uomini e 42.757 nelle donne) senza notevoli variazioni registrate tra il 1992 ed il 2006. (1)

Al momento della diagnosi circa il 70% dei tumori vescicali non infiltra la muscolatura, mentre il 30% si presenta con infiltrazione della muscolatura. 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 ha 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.

2. Aspetti correlati alla prevenzione

2.1 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 (1).

Il fumo di sigaretta è stato riconosciuto come agente causale del carcinoma vescicale in grado di causare il 50-65% dei casi negli uomini e il 20-30% nelle donne (2).

Una recente meta-analisi su 216 studi osservazionali indipendenti condotti dal 1961 al 2003 ha dimostrato che il rischio relativo per fumatori è di 2.77, mentre per gli ex fumatori scende a 1.72 (3). **(Livello di evidenza 1+)**

L'incidenza di carcinoma vescicale è direttamente correlata alla durata ed al numero di sigarette fumate (7). 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 (3). Non esiste invece prova definitiva che la sospensione del fumo riduca l'incidenza di recidiva e i risultati riportati in letteratura, sono contrastanti (4,5).

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.(6) 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 teorizzato in pazienti sottoposti a radioterapia per neoplasie prostatiche. Uno studio retrospettivo su 1743 pazienti trattati con radioterapia (10) per neoplasie prostatiche non ha evidenziato un aumentato rischio di sviluppo di carcinomi vescicali nei pazienti trattati rispetto alla popolazione generale.

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 (11).

Infezioni urinarie croniche

Il carcinoma vescicale infiltrante e in particolare in carcinoma a cellule squamose può essere direttamente correlato alla presenza di infezioni urinarie croniche. Nell'Africa del Nord e nell'Asia orientale la maggior parte dei carcinomi vescicali è 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 (1,12).

Chemioterapia

L'utilizzo della ciclofosfamide è stato correlato con lo sviluppo di carcinoma vescicale infiltrante con un periodo di latenza di 6-13 anni. Tale aumento è indipendente dallo sviluppo della cistite emorragica legata al trattamento con ciclofosfamide (14,15).

2.2 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 (13) o lavoratori con rischio occupazionale (16).

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 essere i maggiori fattori di rischio conosciuti (**Livello di evidenza 1+**) e la più importante prevenzione primaria è la cessazione del fumo attivo e passivo.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La sospensione del fumo attivo e passivo è indicata come forma di prevenzione primaria	Positiva forte

3. Inquadramento Diagnostico

3.1 Classificazione

3.1.1 Istologia

I tipi istologici più frequenti nel carcinoma vescicale sono:

- Carcinoma uroteliale o 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% e 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 a una prognosi peggiore.

3.1.2 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)

1. Sede della neoplasia
2. Grado
3. Estensione del livello d'infiltrazione
4. Quantità di tessuto muscolare presente nel campione
5. Presenza di CIS
6. Eventuale presenza d'invasione vascolare o linfatica

Per campioni provenienti da cistectomia radicale è necessario che siano descritte le seguenti caratteristiche (2)

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 d'invasione vascolare o linfatica
7. Numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi asportati
8. Margini radiali

(Livello di evidenza 4)

3.2 Diagnosi

3.2.1 Sintomi

La macroematuria totale è il principale e spesso unico segno osservato nei pazienti con neoplasia vescicale (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 urgenza-frequenza, disuria e algie pelviche. Le algie pelviche e la presenza di idroureteronefrosi sono tipici di malattia localmente avanzata (3-5).

3.2.2 Indagini Diagnostiche

Ultrasonografia

L'ecografia è l'indagine iniziale nello studio delle vie urinarie; è in grado di identificare l'idronefrosi o difetti di riempimenti pielici e vescicali con la stessa accuratezza diagnostica dell'urografia (3).

Urografia endovenosa

La maggior parte dei tumori vescicali si manifesta come difetti di riempimento. L'utilità di eseguire periodicamente un'urografia endovenosa, una volta diagnosticata una neoplasia vescicale, è ancora oggetto di discussione (6,7). Oggi la urografia è in disuso ed è ritenuta obsoleta, almeno in Italia. Continua ad essere utilizzata, sempre con minor frequenza, nell'Est Europeo.

Citologia urinaria

L'esame citologico delle urine spontanee offre una elevata sensibilità per le forme di alto grado, ma bassa per le neoplasie di grado basso e intermedio (8). L'esito di un esame citologico è strettamente dipendente dall'operatore (9) e può essere influenzato dalla presenza di alcune situazioni concomitanti: scarso campione cellulare, presenza di 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% (10).

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) (11). 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 perché possano essere ritenute una valida alternativa alla citologia urinaria (11).

URO-TC e TC

L'URO-TC a strato sottile e con mezzo di contrasto è usata come alternativa alla urografia endovenosa 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 (12).

L'accuratezza della TC nel definire l'estensione extravescicale della neoplasia varia dal 55% al 92% ed aumenta proporzionalmente per stadi di malattia avanzata (13). La TC possiede una sensibilità inferiore (89%) e una specificità superiore (95%) rispetto alla RMN nell'identificare un'eventuale coinvolgimento del grasso perivescicale (14).

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 TC (15).

La RM con mezzo di contrasto riesce a differenziare in maniera accurata il limite tra neoplasia e i tessuti circostanti perché, rispetto a questi ultimi, l'aumento dei processi di neoangiogenesi, tipici della neoplasia, determina un accumulo più veloce del mezzo di contrasto (16). 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 (16).

La TC e la RM hanno la medesima sensibilità (range: 48-87%) e specificità nella valutazione della malattia linfonodale (17,18). Il limite di definizione per entrambe le procedure è di 8 mm per i linfonodi pelvici e di 10 mm per i linfonodi addominali (19,20).

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 (21).

PET

Attualmente non esistono evidenze per supportare l'utilizzo della PET o PET/TC nella stadiazione del carcinoma uroteliale della vescica. Una recente revisione sistematica degli studi pubblicati dal 2000 al 2010 ha evidenziato il ruolo potenziale della PET ma non ha potuto fornire dati conclusivi visto il numero esiguo di studi e di pazienti trattati. (22)

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 devono essere riportata nell'atto endoscopico (23). 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 d'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'anatomopatologo (24).

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 (25). La probabilità di trovare un CIS associato, specialmente nei tumori a basso rischio è meno del 2%(35).

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.

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 (26). Tali prelievi biotipici devono essere eseguiti con il resettore.

Cistoscopia a fluorescenza

La cistoscopia a fluorescenza si esegue utilizzando cistoscopi a luce blu, dopo instillazione intravescicale 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 (27-29). 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).

Seconda resezione endoscopica transuretrale (Re-TUR)

Il rischio di trovare malattia residua dopo un'iniziale resezione vescicale (Ta, T1) è ben documentato (30-32). Malattia residua dopo resezione di una neoplasia vescicale, istologicamente definita come T1, è stata riscontrata nel 33-53% dei pazienti (33) e inoltre la probabilità che una neoplasia Ta,T1 di alto grado sia sottostadiata e quindi muscolo-invasiva varia tra il 4 ed il 25% (34-37).

Le indicazioni ad eseguire una seconda resezione trans-uretrale (Re-TUR) sono:

- Iniziale resezione incompleta
- Neoformazioni multiple,

- Neoplasia Ta o T1 di alto grado
- 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 base d'impianto di una neoplasia di alto grado, contribuisce ad aumentare la sopravvivenza libera da recidiva e progressione (38). 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.

3.3 Stadiazione

In considerazione della netta differenza in termini sia di terapia sia di prognosi attesa, la stadiazione delle neoplasie vescicali si propone in prima istanza di distinguere clinicamente le neoplasie 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 della tonaca muscolare o con superamento della stessa (stadi T2-T4 sec. TNM) (39). La classificazione TNM 2002 rappresenta la versione più recente ed universalmente accettata (40-42). Questa versione è stata aggiornata nel 2009, ma senza variazioni per il tumore vescicale (43).

Classificazione TNM 2009

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

Tab.1 – Classificazione TNM- WHO 2009

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 (41).

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

Tab.2 Differenze nella definizione del grading tra Classificazione WHO-1973 e WHO-2004

3.4. Prognosi

3.4.1 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 (44). 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, CIS

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) (45-49).
-

Categoria di rischio	Probalità 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%

Rischio di recidiva e di progressione a 1 e a 5 anni dalla TUR secondo la categoria di rischio EORTC

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% (50). Gli studi in letteratura tuttavia non sono numerosi dato che la forma isolata è relativamente infrequente.

3.4.2 Malattia metastatica

In un'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 la chemioterapia M-VAC (51)

Questi fattori prognostici sono stati anche validati in pazienti trattati con altri schemi chemioterapici (52) e sono 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 risposta o la tossicità (53).

In conclusione, il performance status e la presenza di metastasi viscerali sono fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza (**livello di evidenza 2+**) e devono guidare la scelta del trattamento

Recentemente tre diversi fattori di rischio (performance status, livelli di emoglobina e presenza di metastasi epatiche) sono stati validati e si sono dimostrati in grado di predire la sopravvivenza in pazienti con malattia resistente al cisplatino. Sulla base di questi dati è stato costruito uno scoring system che classifica i pazienti con malattia refrattaria al cisplatino e sottoposti a chemioterapia di seconda linea in 4 gruppi. Questi fattori possono essere usati a fini prognostici e per la stratificazione dei pazienti negli studi clinici (54).

4. Trattamento e Follow Up della Malattia Superficiale

4.1 Resezione endoscopica trans-uretrale (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 d'impianto e dei margini circostanti la base d'impianto. Affinchè l'intento stadiante della resezione sia garantito occorre che nel tessuto resecato in corrispondenza della base d'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'anatomopatologo. (**Livello di evidenza 4**)

Questo approccio, oltre a fornire informazioni sulla estensione della malattia, da maggiori garanzie sulla radicalità della resezione. Uno studio retrospettivo ha infatti evidenziato che una TUR estesa può dare informazioni più dettagliate sulla estensione orizzontale e verticale della malattia (1).

(**Livello di evidenza 3**)

Una revisione sistematica di 7 studi randomizzati di fase III ha evidenziato che, oltre ai conosciuti fattori prognostici per il rischio di recidiva, quali il numero di neoplasie e la successiva terapia endovesicale, la qualità della TUR stessa e la capacità del chirurgo possono avere un impatto sulla percentuale di recidive alla prima cistoscopia di controllo (2). **(Livello di evidenza 1-)**

Prelevi dell'uretra prostatica eseguiti con resettore hanno finalità stadiante. Il rischio di coinvolgimento della uretra prostatica in caso di carcinoma uroteliale della vescica non infiltrante è di circa il 10% (3). Il rischio di coinvolgimento della uretra prostatica sembra essere maggiore quando la malattia è nel trigono, in presenza di CIS o in presenza di neoplasie multiple (3,4).

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	<p>Le neoplasie <1 cm dovrebbero essere rimosse “en bloc” includendo nel campione anche parte della tonaca muscolare alla base di impianto.</p> <p>Per neoplasie >1 cm è consigliabile resecare e raccogliere separatamente la porzione esofitica e la base di impianto con i margini perilesionali evitando. I campioni devono essere inviati separatamente all'anatomo-patologo</p>	Positiva debole

4.2 Seconda resezione endoscopica (Re-TUR)

Il rischio di neoplasia residua dopo TUR per neoplasie Ta-T1 è stato ampiamente dimostrato (5). Inoltre, poiché il trattamento di tumori T1 o T2 è completamente diverso, una stadiazione accurata è ovviamente importante.

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 progressa TUR (5-7). In particolare, la persistenza di malattia residua è stata registrata nel 33-53% dei pazienti allo stadio T1(8-11).

Gli obiettivi della Re-TUR sono:

- Eradicazione completa della neoplasia
- Corretta stadiazione
- Ottimizzazione programma terapeutico e di follow up

La presenza di tumore residuo alla re-TUR rappresenta un fattore prognostico negativo di recidiva e progressione (12,13). Uno studio prospettico su 114 pazienti trattati con TUR e Re-TUR per tumori Ta-T1 ha evidenziato la re-TUR è in grado di ridurre la percentuale di recidive rispetto ai controlli storici, confermando i dati retrospettivi di letteratura. 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 dalle recidive e il tasso di progressione (12). **(Livello di evidenza 3)**

In uno studio prospettico randomizzato su 210 pazienti con neoplasie T1 sono stati randomizzati a ricevere una re-TUR tra la seconda e la sesta settimana dopo la prima resezione o nessun ulteriore trattamento. Ad un follow up mediano di 66 mesi, la sopravvivenza mediana libera da recidiva è stata di 47 mesi nel gruppo trattato con Re-TUR e di 12 mesi nell'altro gruppo. La sopravvivenza libera da progressione è stata di 73 mesi nel gruppo 1 e di 53.5 mesi nel secondo gruppo (13). **(Livello di evidenza 1+; B per rischio di bias ed estrapolazione dei risultati)**

La Re-TUR è raccomandata quindi 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.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Tutti i pazienti sottoposti a prima TUR per carcinomi uroteliali superficiali con le seguenti caratteristiche: <ol style="list-style-type: none"> 1. prima resezione non completa per dimensioni, numero o sede 2. assenza di tonaca muscolare nel campione 3. neoplasia T1 G3 devono essere sottoposti a RE-TUR tra la 2 e la 6 settimana dopo la prima TUR	Positiva forte

4.3 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) con vantaggio in termini di aumento globale dell'intervallo libero da malattia (17-21). **(Livello di evidenza 1++)**

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. **(Livello di evidenza 4)**

4.4 Terapie endovesicali adiuvanti

Il trattamento endovesicale si prefigge:

- Completamento dell'eradicazione della neoplasia effettuata con la TUR
- Allungamento dell'intervallo libero tra TUR e recidive
- Prevenzione della progressione per stadio e grado della malattia

4.4.1 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 dopo TUR si è dimostrata in grado di ridurre la percentuale di recidive del 11,7% (dal 48.4% dopo sola TUR al 36.7% dopo TUR e chemioterapia precoce (22).

Il vantaggio della singola instillazione precoce si manifesta sostanzialmente durante i primi 24 mesi dalla TUR (22). Il vantaggio è stato documentato sia per le neoplasie singole che per quelle multifocali sebbene la maggior parte dei pazienti inseriti negli studi (80%) aveva una forma singola. **(Livello di evidenza 1+)**

Il maggiore beneficio è atteso quando l'instillazione è effettuata entro le prime 6 ore dalla TUR (23-25) **(Livello di evidenza 1+)**

Nella meta-analisi non si è potuta documentare la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro (22). Mitomicina C, Epirubicina e Doxorubicina hanno tutte riportato un beneficio netto rispetto alla sola TUR (26-27).

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. 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 (22). **(Livello di evidenza 1+)**

Non esistono dati prospettici sul beneficio della singola instillazione immediata in pazienti con tumori recidivanti, ma c'è evidenza da una analisi per sottogruppi che una instillazione immediata potrebbe avere un impatto nel trattamento di pazienti con tumore recidivante a rischio intermedio-alto (28).

4.4.2 Chemioterapia endovesicale addizionale

Per i pazienti a rischio intermedio e alto, si ritiene insufficiente l'instillazione singola precoce e si raccomanda un trattamento adiuvante addizionale chemio o immunoterapico.

Una meta-analisi dell'EORTC e del Medical Research Council su 1609 pazienti trattati in 8 studi randomizzati, ha evidenziato una riduzione del rischio di recidiva del 38% ad 1 anno nel gruppo di pazienti trattati con chemioterapia endo-vescicale dopo TUR rispetto a quelli trattati con sola TUR con una differenza assoluta del 13-14% del numero di pazienti con recidiva. Questa meta-analisi ha dimostrato che la chemioterapia adiuvante è in grado di influenzare recidiva ma non la progressione della malattia (29). **(Livello di evidenza 1+ ; B per eterogeneità delle forme trattate e applicabilità ai giorni nostri)**

Due meta-analisi hanno invece dimostrato che la terapia endovesicale con Bacillo di Calmette Guerin (BCG) è superiore rispetto alla MMC nel ridurre il rischio di progressione di malattia da una forma superficiale ad una forma infiltrante (30,31). Nella prima meta-analisi (30) sono stati analizzati i dati su pazienti trattati in 9 studi con BCG o con MMC. Negli studi individuali e nei risultati combinati non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi. Nella analisi combinata dei 5 studi in cui veniva effettuata la terapia di mantenimento con BCG, veniva invece evidenziata una superiorità del BCG nel ridurre il rischio di progressione (OR= 0.66; 95% CI 0,47 – 0.94; p=0.02). **(Livello di evidenza 1+; B per indirectness: estrapolazione dei risultati)**

La seconda meta-analisi (31) che ha analizzato i dati di 4863 pazienti trattati in 24 studi clinici di pazienti trattati con BCG o con qualunque altro trattamento dopo TUR ha dimostrato una riduzione del rischio del 27% per i pazienti trattati con BCG, confermano che solo pazienti trattati con il mantenimento beneficiavano di questo vantaggio. **(Livello di evidenza 1-)**

La terapia di mantenimento con BCG ha dimostrato di essere superiore nella prevenzione delle recidive rispetto a regimi con mitomicina o epirubicina come dimostrato da una metanalisi che analizzato i dati di 2820 pazienti trattati in 9 studi che avevano confrontato il trattamento con BCG rispetto alla MMC. Nuovamente una riduzione del 32% del rischio di recidiva è stata evidenziata solo negli studi in cui la scheda di somministrazione del BCG prevedeva il mantenimento (32) **(Livello di evidenza 1++; B per estrapolazione dei risultati ed eterogeneità della casistica)**

In uno studio randomizzato di fase III 837 pazienti con rischio intermedio o alto sono stati randomizzati a ricevere dopo la TUR BCG, BCG + isoniazide o epirubicina. Nella scheda di somministrazione di BCG era previsto il mantenimento fino a 36 mesi. Lo studio ha dimostrato un vantaggio in termini di tempo alla prima recidiva, sopravvivenza globale e sopravvivenza malattia-specifica per i pazienti trattati con BCG. (33). **(Livello di evidenza 1+; B)**

Nei **pazienti a rischio intermedio** quindi in cui il rischio di recidiva è del 50%, mentre solo nell'1,8% vi è progressione a malattia muscolo-invasiva (34), la scelta fra l'utilizzo di chemioterapici o del BCG va quindi fatta considerando la maggiore efficacia del BCG a fronte però di una maggiore tossicità.

Nei pazienti ad alto rischio è raccomandabile ricorrere all'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) ma la scheda di somministrazione, così come il farmaco ideale per la chemioterapia addizionale, rimangono ancora del tutto da definire (35-38).

La revisione sistematica della letteratura, (29) vista la eterogeneità degli studi considerati per fattori prognostici, gruppi di rischio e terapie considerate, conclude che la schedula e la durata della chemioterapia endo-vescicale sono ancora da definire. **(Livello di evidenza 4)**

4.4.3 Immunoterapia endovescicale con BCG

Cinque 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 (32,39-42) **(Livello di evidenza 1+; B per indirectness)**. La meta-analisi più recente ha valutato i dati di 2820 pazienti arruolati in 9 studi clinici randomizzati che hanno confrontato il trattamento con MMC rispetto a quello con BCG. Negli studi in cui il BCG era stato somministrato con la schedula di mantenimento, si è osservata una riduzione del rischio di recidiva del 32% a favore del gruppo trattato con BCG ($p < 0,0001$) mentre è stato riportato un incremento del rischio di recidiva del 28% in pazienti trattati con BCG negli studi che non avevano previsto il mantenimento. **(Livello di evidenza 1+; B per estrapolazione dei risultati ed eterogeneità della casistica)**

Due meta-analisi (30-31) **(Livello di evidenza 1- per elevato rischio di bias)** hanno documentato l'efficacia del BCG nella prevenire o ritardare la progressione della malattia. In una di queste meta-analisi su 4863 pazienti trattati in 24 diversi studi randomizzati ad un follow-up mediano di 2,5 anni è stato evidenziata una riduzione del 27% del rischio di progressione in favore dei pazienti trattati con BCG con la schedula di mantenimento ed il beneficio si è dimostrato simile per pazienti allo stadio Ta-T1 e con CIS. Nella seconda meta-analisi su 1277 pazienti trattati in 9 studi il trattamento con BCG è stato confrontato con quello con MMC ed è stata evidenziata una riduzione del rischio di progressione del 34% in favore dei pazienti trattati con il BCG di mantenimento. **(Livello di evidenza 1++; B per indirectness: estrapolazione dei risultati)**

Tre studi randomizzati hanno dimostrato in seguito la superiorità del BCG in tumori a rischio intermedio-alto nel prevenire la recidiva rispetto a epirubicina ed interferone, mitomicina-C ed epirubicina (33-43,44) **(Livello di evidenza 1++; B per indirectness)**

Un recente studio randomizzato con osservazione a lungo termine ha dimostrato una significativa riduzione delle metastasi a distanza ed una migliore sopravvivenza globale e cancro-specifica in pazienti trattati con BCG rispetto a quelli trattati con epirubicina (31) **(Livello di evidenza 1++; B)**, mentre una metanalisi non è stata in grado di confrontare una differenza statisticamente significativa in termini di progressione e sopravvivenza tra pazienti trattati con BCG e pazienti trattati con MMC (32). **(Livello di evidenza 1+)**

Lo schema ottimale di somministrazione del BCG deve quindi prevedere un mantenimento a lungo termine. Infatti, solo gli studi con mantenimento hanno potuto registrare un beneficio nella riduzione del rischio di recidiva o progressione.

In ogni caso, pur non essendo chiaramente definita la durata e la schedula del mantenimento, un mantenimento della durata di almeno 12 mesi è raccomandabile. **(Livello di evidenza 4)**

Due altre meta-analisi hanno suggerito la presenza di un possibile bias in favore del BCG per l'inclusione negli studi analizzati, di pazienti che erano già stati trattati con chemioterapia endo-vescicale (46-47) **(Livello di evidenza 1+ B)**. Nella meta-analisi più recente comunque in BCG di mantenimento si è dimostrato più efficace della MMC anche in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia (32). **(Livello di evidenza 1+; B per estrapolazione dei risultati ed eterogeneità della casistica)**

4.4.4 Fallimenti dopo chemioterapia endovescicale

In questi casi è consigliabile il ricorso al trattamento alternativo con BCG dato che pazienti non rispondenti alla chemioterapia possono rispondere alla immunoterapia. In una meta-analisi su 2820 pazienti, il trattamento con BCG con schedula di mantenimento si è dimostrato superiore a quello con MMC nel ridurre il rischio di recidive anche in pazienti che erano già stati sottoposti a chemioterapia endo-vescicale (32). **(Livello di evidenza 1+; B per estrapolazione dei risultati ed eterogeneità della casistica)**

4.4.5. Fallimenti dopo BCG endovescicale

Si considerano fallimenti del trattamento con BCG i casi con:

- Documentazione istologica di una progressione per stadio verso una forma invasiva
- Insorgenza di neoplasia non infiltrante di alto grado entro 3 mesi dal termine del ciclo di induzione.
- Insorgenza di CIS entro 3 mesi dal termine del ciclo di induzione.
- Insorgenza di una neoplasia di alto grado durante il trattamento con BCG
- Ogni caso di peggioramento dei fattori prognostici in corso di trattamento, quale 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 (49-51) **(Livello di evidenza 3)**. Nonostante questo la possibilità di queste forme di progredire verso una forma infiltrante è molto alta, oscillando nelle diverse serie tra il 30 e l'80% dei casi (48).

Nonostante sia stata esplorata negli ultimi anni la possibilità di ulteriori trattamenti con farmaci endo-vescicali (gemcitabina, taxani, BCG + IFN) e con terapie fisiche locali, 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 (52,53). **(Livello di evidenza 3)**

Esistono inoltre dati di pazienti trattati con cistectomia radicale entro 2 anni dalla prima TUR seguita da BCG che indicano una migliore sopravvivenza rispetto a pazienti trattati con cistectomia radicale che hanno già malattia infiltrante, supportando quindi l'indicazione ad una esecuzione precoce della cistectomia (54). **(Livello di evidenza 3)**

Nei casi in cui la ripresa di malattia avvenga a più di 1 anno dal completamento della terapia con BCG, il trattamento segue le indicazioni sulla base della categoria di rischio. **(Livello di evidenza 4)**

4.4.6 Terapia del CIS

Quando viene evidenziata la presenza di CIS in associazione a tumori TaT1, in considerazione dell'incremento del rischio di recidiva e progressione legata alla presenza di CIS, sono necessari ulteriori trattamenti endo-vescicali successivi alla TUR ed in genere si somministra terapia secondo le indicazioni suggerite per tumori ad alto rischio. **(Livello di evidenza 4)**

In valutazioni retrospettive di pazienti con CIS trattati con terapie endo-vescicali dopo TUR sono state evidenziate circa il 48% di risposte complete in pazienti trattati con chemioterapia endo-vescicale e il 72-

93% di risposte in pazienti trattati con BCG. Fino al 50% dei pazienti trattati svilupperà una recidiva con un alto rischio di progressione o di malattia extra-vescicale.

Uno studio prospettico ha confrontato in 304 pazienti con CIS il trattamento con BCG verso il trattamento con BCG alternato con MMC. Ad un follow-up di 56 mesi il trattamento con BCG si è dimostrato superiore sia in termini di recidive che di progressione rispetto al trattamento di alternanza (55). **(Livello di evidenza 1+ B)**

Una meta-analisi sui dati di 7000 pazienti trattati in 9 studi randomizzati ha confrontato il trattamento con BCG rispetto a terapie con MMC, epirubicina o adriamicina. Ad un follow-up mediano di 3,6 anni è stata evidenziata una riduzione del rischio di recidiva del 59% e del rischio di progressione del 27% per i pazienti trattati con BCG (56). **(Livello di evidenza 1+ B)**

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti sottoposti a TUR per neoplasie non infiltranti indipendentemente dalla categoria di rischio dovrebbero essere sottoposti a trattamento con singola instillazione endovescicale con chemioterapico entro le prime 6 ore dalla TUR	Positiva forte
A	Nei pazienti a basso rischio la singola instillazione di chemioterapico endovescicale può essere considerata un trattamento sufficiente	Positiva forte
B	I pazienti con neoplasia superficiale a rischio intermedio dovrebbero essere sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante endovescicale addizionale	Positiva debole
B	I pazienti neoplasia superficiale a rischio intermedio dovrebbero essere sottoposti a terapia con BCG con schedula di mantenimento per almeno 12 mesi	Positiva debole
B	I pazienti malattia a rischio alto devono essere sottoposti a terapia con BCG con schedula di mantenimento per almeno 12 mesi	Positiva forte
B	I pazienti con diagnosi di CIS isolato o in associazione a tumori Ta-T1 devono essere trattati con trattamento adiuvante endovescicale con BCG per almeno 12 mesi	Positiva forte
B	I pazienti con recidiva di malattia entro 1 anno dal termine della chemioterapia endovescicale devono essere sottoposti a terapia con BCG	Positiva forte

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Per i pazienti con <ul style="list-style-type: none"> - insorgenza di neoplasia non infiltrante di alto grado entro 1 anno dal termine del ciclo di induzione con BCG, - insorgenza di CIS entro 1 anno dal termine del ciclo di induzione con BCG - insorgenza di una neoplasia di alto grado durante il trattamento con BCG deve essere considerata la possibilità di eseguire cistectomia radicale	Positiva forte

4.5 Follow up

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.

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
- **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. La citologia urinaria rappresenta uno strumento importante nel follow-up di questi pazienti.
- **Pazienti a rischio intermedio:** in questi pazienti il follow-up va adattato in maniera intermedia tra i 2 precedenti sulla base di fattori di rischio (**Livello di evidenza 4**)

Rischio	1° anno	2° anno	3° anno	4°-5° anno
Basso Intermedio	Cistoscopia e citologia a 3 mesi Se negativa a 9 mesi	Cistoscopia e citologia annuale	Cistoscopia e citologia annuale	Cistoscopia e citologia annuale
Alto	Cistoscopia e citologia ogni 3 mesi	Cistoscopia e citologia ogni 3 mesi	Cistoscopia e citologia ogni 4 mesi	Cistoscopia e citologia ogni 6 mesi

5. Trattamento e Follow Up della Malattia Infiltrante

5.1 Cistectomia radicale

La cistectomia radicale rappresenta il trattamento standard per le neoplasie vescicali muscolo-invasive (T2-T4, N0, M0) nella maggior parte dei paesi del mondo occidentale (1-4). **(Livello di evidenza 3)**

In alcune serie recenti di cistectomia radicale la sopravvivenza libera da progressione oscilla dal 66 al 68% e la sopravvivenza a 5 anni oscilla dal 50% al 60%.

La sopravvivenza a 5 e 10 anni risulta essere correlata al grado di infiltrazione della parete vescicale, alla presenza di estensione extra-vescicale ed alla presenza o assenza di metastasi nei linfonodi loco-regionali essendo del (1).

Da una analisi multivariata si evince l'importanza di una corretta valutazione preoperatoria del paziente e soprattutto come le co-morbidità influiscano negativamente sia in termini di complicanze post-operatorie, sia in termini di sopravvivenza dopo cistectomia radicale (4).

5.1.1 Timing della cistectomia

Un ritardo nell'esecuzione della cistectomia di circa 90 giorni dalla prima diagnosi causa un significativo incremento del rischio di propagazione extravescicale della malattia (81 vs 52%) (5). **(Livello di evidenza 3)**

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 (1) Questo aspetto è particolarmente significativo per i pazienti che mostrano una neoplasia invasiva della vescica organo-confinata (5-6). **(Livello di evidenza 3)**

5.1.2. Linfadenectomia

La cistectomia radicale comprende la rimozione della vescica e della prostata e delle vescichette seminali negli uomini, dell'utero e degli annessi nelle donne (7). La linfadenectomia standard comprende la rimozione dei linfonodi pelvici fino alla biforcazione iliaca, la linfadenectomia estesa include tutti i linfonodi della biforcazione aortica e dei vasi iliaci comuni medialmente all'incrocio con gli ureteri, mentre la linfadenectomia super-estesa viene estesa fino all'altezza della arteria mesenterica inferiore.

Nonostante sia stato chiaramente stabilito il ruolo della linfadenectomia a fini stadianti, il potere curativo della linfadenectomia è controverso e non esiste una metodica standard di dissezione (8-10).

Un numero minimo di linfonodi da asportare non può essere stabilito a causa di una sensibile differenza interindividuale e del ruolo del patologo nel conteggio. (8).

Un dato comprovato da serie differenti è che il conteggio dei linfonodi risulta maggiore laddove la linfadenectomia sia eseguita "a pacchetti" anziché "en bloc" (10).

Uno studio prospettico non randomizzato dimostrerebbe un beneficio in sopravvivenza in pazienti con metastasi linfonodali alla cistectomia sottoposti a linfadenectomia superestesa (sino all'origine dell'arteria mesenterica inferiore) rispetto alla linfadenectomia standard (sino alla biforcazione iliaca) (11). **(Livello di evidenza 3)**

Per confrontare i dati di sopravvivenza di pazienti trattati con cistectomia radicale e differenti tipi di linfadenectomia è stata eseguita una revisione sistematica degli studi presenti in letteratura. Dei nove studi su un totale di 18 considerati, che avevano paragonato la linfadenectomia estesa alla linfadenectomia standard, sei hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza per pazienti trattati con linfadenectomia estesa (12).

Altre 2 revisioni hanno paragonato i risultati di pazienti trattati con linfadenectomia estesa verso standard evidenziando un vantaggio per i pazienti trattati con linfadenectomia estesa (13,14) **(Livello di evidenza 3)**. Viste però le notevoli limitazioni metodologiche di questi 2 studi, non è possibile stabilire con certezza il ruolo della linfadenectomia estesa fino a quando non verranno presentati i dati di alcuni studi prospettici in corso.

Il vantaggio in sopravvivenza evidenziato da alcuni studi con la linfadenectomia estesa, potrebbe essere correlabile al numero di linfonodi asportato. Alcuni studi retrospettivi infatti hanno evidenziato come l'asportazione di più di 10-15 linfonodi sia sufficiente sia in termini di stadiazione che come parte del trattamento in grado di determinare un aumento di sopravvivenza (15,16). **(Livello di evidenza 3)**

5.1.3 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 (17-19).

Attualmente nessuno studio presente in letteratura ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita e soprattutto un aumento della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale laparoscopica.

Una revisione della letteratura su 19 studi sulle diverse serie di cistectomia laparoscopica, robotica o open (20), conclude che nonostante l'aumento di centri che utilizzino tecniche mini-invasive di cistectomia radicale, gli effetti a lungo termine delle diverse procedure non sono ancora noti e per tale motivo, in attesa di studi randomizzati di confronto, devono essere considerati sperimentali. **(Livello di evidenza 3)**

5.1.4 Derivazioni urinarie

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

- derivazioni esterne non continenti quali l'uretero-cutaneo-stomia e il condotto ileale o colico;
- derivazioni urinarie continenti eterotopiche;
- 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'uretero-retto-sigmoidostomia (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 incontinenza da sforzo (21-23).

Uno studio retrospettivo, 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 (24). **(Livello di evidenza 3)**

5.1.5 Cistectomia radicale nel paziente anziano

Negli ultimi 20 anni tuttavia, grazie ai miglioramenti ottenuti in campo chirurgico e anestesologico, si è osservata un'importante diminuzione del tasso di mortalità (25-26).

Studi 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 (27).

(Livello di evidenza 3)

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 (28).

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 morbilità e mortalità sovrapponibili alla popolazione globale.

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

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Tutti i pazienti con malattia infiltrante (cT2-T4, N0, M0), in assenza di controindicazioni ed indipendentemente dalla età devono essere sottoposti a cistectomia radicale e linfadenectomia pelvica	Positiva Forte
D	L'intervento di cistectomia radicale dovrebbe essere eseguito entro 90 giorni dalla diagnosi	Positiva Debole
D	Indipendentemente dal tipo di linfadenectomia che viene eseguita (standard o estesa o superestesa) dovrebbero essere asportati almeno 10-15 linfonodi	Positiva Debole
D	I pazienti con carcinoma vescicale infiltrante non dovrebbero essere sottoposti a cistectomia laparoscopica al di fuori di studi clinici controllati	Negativa Debole

5.2 Chemioterapia neoadiuvante

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% (includendo 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 inoperabile

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 3

Tabella 3. Studi Randomizzati di fase III di Chemioterapia Neoadiuvante

Gruppo	Neoadiuvante	Standard	Pazienti	Sopravvivenza
Aust/UK (5)	DDP/RT	RT	255	No differenza
Canada/NCI (6)	DDP/RT or preop RT+Cist	RT o preop RT+Cist	99	No 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 (13)	ADM/DDP/RT /Cist	RT/Cist	311	15% benefit con ADM+ DDP in T3-T4a
Nordic 2 (14)	MTX/ DDP /Cist	Cist	317	Non differenza
Abol-Enein (15)	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

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 eseguite 3 meta-analisi nel tentativo di dare una risposta a questo interrogativo.

La prima meta-analisi, pubblicata nel 2003 (16) ha valutato 10 studi randomizzati (con esclusione dello studio dello SWOG, INT 0080) per un totale di 2688 pazienti ed ha evidenziato una riduzione del 13% (HR= 0,87 95%CI 0.78 – 0,97; p=0,016) del rischio di morte per pazienti trattati con combinazioni di a base di cisplatino, corrispondente al 5% di beneficio assoluto a 5 anni (incremento della sopravvivenza globale dal 45 al 50%). **(Livello di evidenza 1++; B per indirectness: estrapolazione combinazioni cisplatin-based)**

La seconda meta-analisi pubblicata nel 2004 (17) 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%). Per pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico di combinazione la riduzione del rischio è risultata del 13% con un incremento assoluto in sopravvivenza del 6,5% a 5 anni. **(Livello di evidenza 1+ B)**

La meta-analisi pubblicata più recentemente (18) ha analizzato i dati di 3005 pazienti da 11 studi, ha dimostrato un vantaggio significativo in favore della chemioterapia neoadiuvante per l'intera popolazione considerata. Nel sottogruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino come agente singolo non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa, mentre nel gruppo di pazienti trattati con combinazione a base di cisplatino, è stata dimostrata una riduzione del rischio di morte del 14% (HR= 0,86 CI 95% 0,77 – 0,95; p=0,003) per un vantaggio assoluto in sopravvivenza (dal 45 al 50%). **(Livello di evidenza 1+; B per indirectness: estrapolazione combinazioni cisplatin-based)**

Recentemente sono stati pubblicati i dati aggiornati dello studio EORTC/MRC che ha valutato la chemioterapia neoadiuvante con Cisplatino, Metotrexate, e Vinblastina (CMV) in associazione ad un trattamento locale cistectomia o radioterapia che poteva essere scelto a giudizio dello sperimentatore. I risultati sono stati pubblicati dopo un follow-up mediano di 8 anni. 976 pazienti sono stati trattati con chemioterapia seguita da cistectomia o radioterapia, oppure con la sola cistectomia radioterapia. Lo studio ha mostrato una riduzione di 16% nel rischio di morte (HR= 0.84; 95% CI, 0.72-0.99; p= .037) che corrisponde a un aumento di sopravvivenza a 10 anni dal 30% al 36% nei pazienti trattati con chemioterapia (19). **(Livello di evidenza 1+)**

In conclusione, la chemioterapia neoadiuvante è in grado di incrementare la sopravvivenza a 5 e 10 anni del 5-7% **(Livello di evidenza 1++ A)** indipendentemente dal tipo di trattamento definitivo utilizzato.

L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa di efficacia nei pazienti stratificati per età (<55, 55-<65, ≥65 anni) (18). **(Livello di evidenza 1++)**

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti con malattia infiltrante (cT2-T4, N0, M0), buon PS, clearance della creatinina > 60 mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindichino il trattamento chemioterapico, dovrebbero essere considerati per un trattamento chemioterapico neoadiuvante	Positiva Debole

5.3 Radioterapia neoadiuvante

In considerazione della disponibilità di nuove e migliori tecniche di trattamento radioterapico che consentono una riduzione degli effetti tossici sugli organi circostanti, la radioterapia preoperatoria ha riguadagnato interesse negli ultimi anni.

Alcuni studi retrospettivi hanno valutato l'efficacia del trattamento radioterapico pre-operatorio (20-28). La maggior parte di questi studi ha utilizzato dosi tra 40 e 50 Gy, evidenziando un down-staging della neoplasia (40-65% dei pazienti), una riduzione del rischio di recidive (10-42%) ed una tendenza ad un incremento della sopravvivenza (11-12%). **(Livello di evidenza 3)**

Cinque studi randomizzati hanno valutato il ruolo della radioterapia pre-operatoria (29-32, 34). Questi studi hanno dimostrato la possibilità di ottenere risposte patologiche complete con la radioterapia e che la radioterapia non aumenta la morbidità post-operatoria, ma non sono stati in grado di evidenziare un incremento in sopravvivenza statisticamente significativo.

Nello studio che ha arruolato il maggior numero di pazienti (29), 234 pazienti sono stati randomizzati a ricevere radioterapia preoperatoria alla dose di 45 Gy in frazioni da 1,8-2,2 Gy.

Questo studio non ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati. Poiché però in questo studio era consentita la possibilità di somministrare chemioterapia adiuvante, togliendo dalla valutazione i pazienti che avevano ricevuto chemioterapia post-operatoria, la sopravvivenza è risultata migliore nei pazienti trattati con radioterapia preoperatoria (25 vs 52%). La risposta completa patologica è risultata essere il fattore prognostico più importante nei pazienti trattati. Una importante limitazione di questo studio sta nella esclusione dalla analisi di quasi il 50% dei pazienti poiché non erano stati in grado di ricevere il trattamento programmato. **(Livello di evidenza 1-)**

Gli altri studi randomizzati non hanno dimostrato alcun vantaggio in sopravvivenza ed hanno valutato un numero molto esiguo di pazienti. **(Livello di evidenza 1-)**

Una successiva meta-analisi (33) ha dimostrato un hazard ratio per la sopravvivenza a 5 anni di 0,71 in favore del gruppo di pazienti trattati con radioterapia; ma una analisi di sensibilità ha dimostrato un hazard ratio corretta di 0,94 con un 95% CI compreso tra 0,57 e 1,55 e quindi evidenziando una assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza per il trattamento radioterapico pre-operatorio.

(Livello di evidenza 1+ B)

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	I pazienti con carcinoma uroteliale infiltrante (cT2-T4, N0, M0) non devono essere sottoposti a radioterapia pre-operatoria.	Negativa Forte

5.4 Chemioterapia adiuvante

Il ruolo della chemioterapia adiuvante in 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 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.

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 N0
Freiha (7)	1996	CMV	25	25	Beneficio in relapse free survival
Otto (8)	2001	M-VEC	55	53	Non beneficio
Cognetti (9)	2012	GC	97	86	Non beneficio per N0 o N+
Paz Ares (10)	2010	PGC	78	64	Beneficio in OS e PFS

Tabella 4. Studi di chemioterapia adiuvante dopo cistectomia

CISCA=cisplatino, ciclofosfamida e doxorubicina; CAP= cisplatino, ciclofosfamida 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 PCG=paclitaxel, cisplatino, gemcitabina

Purtroppo tutti questi studi hanno randomizzato un numero troppo esiguo di pazienti per dare risultati conclusivi questo è dimostrato dalla eterogeneità dei risultati riportati nei diversi studi

Una revisione sistematica di questi studi (11) ha evidenziato numerosi problemi metodologici: insufficiente numero di pazienti, analisi statistica inappropriata, utilizzo di chemioterapia sub-ottimale e inappropriata interruzione dell'arruolamento di pazienti, concludendo che i dati sono insufficienti per supportare l'utilizzo della chemioterapia adiuvante. **(Livello di evidenza 1-)**

Una meta-analisi su 6 studi randomizzati ha valutato i dati di sopravvivenza di 491 pazienti inseriti in studi clinici randomizzati di chemioterapia adiuvante (12). I dati di questa meta-analisi suggeriscono una riduzione del rischio di morte del 25% (HR= 0.75 95 CI 0.60-0.96; p=0,019) in favore dei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante per un incremento assoluto in sopravvivenza del 9% a 3 anni.

(Livello di evidenza 1-)

Nonostante questi dati il ruolo della chemioterapia adiuvante è ancora oggetto di discussione per il fatto che la maggior parte degli studi ha randomizzato un numero esiguo di pazienti, perché molti studi sono stati interrotti prima di raggiungere l'arruolamento previsto e per i diversi schemi di trattamento utilizzati. In conclusione né gli studi randomizzati, né la meta-analisi hanno fornito dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo della chemioterapia adiuvante nella pratica clinica.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Non determinabile	I dati attualmente disponibili non consentono di stabilire il ruolo della chemioterapia adiuvante post-operatoria. Per tale motivo i pazienti con carcinoma vescicale con stadio patologico pT3 e/o pN+ non dovrebbero essere sottoposti a chemioterapia adiuvante e dovrebbero essere considerati per la partecipazione a studi clinici.	Positiva forte

5.5 Strategie per la conservazione della vescica

5.5.1 Resezione endoscopica trans-uretrale

I pazienti, con diagnosi di neoplasia vescicale muscolo-invasiva, trattati inizialmente in modo conservativo per diversi motivi (gravi co-morbidità, 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). Tuttavia circa la metà dovrà essere sottoposto in seguito 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). L'intervallo libero da malattia e le stadiazioni 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).

In uno studio prospettico su 133 pazienti trattati con TUR e successivi controlli endoscopici, ad un follow up mediano di 15 anni, la sopravvivenza cancro-specifica a 5, 10 e 15 anni è stata rispettivamente del 81.9%, 79.5% and 76.7%, e la sopravvivenza libera da progressione con conservazione della vescica del 75.5%, 64.9% e 57.8% rispettivamente (5). **(Livello di evidenza 3)**

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 resettore sulla restante mucosa siano negative (6).

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 (7).

5.5.2 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 (7-11).

In due studi pazienti affetti da carcinoma vescicale infiltrante sono stati trattati con TUR-chemioterapia-TUR. I criteri utilizzati per la conservazione della vescica sono stati: a) Lo stadio clinico; b) le dimensioni della neoplasia; c) l'assenza d'idronefrosi e di una massa palpabile; d) la presenza di malattia unifocale. Questi studi hanno dimostrato che la risposta clinica alla TUR dopo chemioterapia è il fattore prognostico più importante. (7,12). Infatti, pazienti con risposta completa o con malattia superficiale alla TUR di stadiazione hanno una sopravvivenza a 5 anni del 69% rispetto al 26% di pazienti con malattia infiltrante residua dopo chemioterapia. Entrambi questi studi hanno utilizzato l'M-VAC come trattamento chemioterapico ed in entrambi gli studi circa il 50% dei pazienti ha avuto una ripresa di malattia vescicale ed ha necessitato di successivi trattamenti. **(Livello di evidenza 3)**.

5.5.3 Radioterapia

Sulla base dei dati disponibili, una recente analisi della Cochrane ha evidenziato che la cistectomia radicale ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza a 3 e 5 anni rispetto alla radioterapia (13). **(Livello di evidenza 1+)**

Globalmente gli studi che hanno valutato la radioterapia come trattamento per il carcinoma vescicale infiltrante hanno riportato dati di sopravvivenza globale a 5 anni tra il 30 ed il 60% e di sopravvivenza cancro-specifica tra il 20 ed il 50% (14-18) **(Livello di evidenza 3)**

I fattori prognostici più importanti per il successo della radioterapia esterna come trattamento definitivo comprendono, oltre la risposta al trattamento stesso, le dimensioni del tumore, la assenza di idronefrosi e la radicalità della prima resezione endoscopica.

La radioterapia esterna può essere considerata solo come trattamento alternativo in pazienti non suscettibili di terapia chirurgica per età o comorbidità che controindichino l'esecuzione di una cistectomia radicale.

5.5.4 Radio-chemioterapia

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

- Potenziale radiosensibilizzazione delle cellule tumorali;
- Inibizione del loro ripopolamento nel corso della radioterapia frazionata;
- Eradicazione malattia micrometastatica.

Nonostante il trattamento non chirurgico della malattia infiltrante sia stato storicamente riservato a pazienti non candidati a cistectomia radicale, il miglioramento delle tecniche radioterapiche e lo sviluppo di nuovi agenti chemioterapici hanno dato nuova attenzione al trattamento combinato radio-chemioterapico.

Alcuni studi hanno valutato il ruolo della radio-chemioterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale della vescica, avendo come obiettivo primario la conservazione della vescica (18-25). Nonostante questi studi abbiano confermato la fattibilità di questo approccio con una percentuale di risposte cliniche complete tra il 67% ed il 90% ed una sopravvivenza a 5 anni con vescica intatta sovrapponibile alle maggiori serie di cistectomia radicale, le differenze esistenti nel disegno e nei metodi di questi studi, rendono i risultati non facilmente interpretabili.

La prima differenza riguarda il frazionamento della radioterapia. Nella maggior parte degli studi è stato infatti utilizzato un frazionamento standard (1,8-2 Gy per frazione), mentre altri studi hanno utilizzato tecniche di ipo o iperfrazionamento che non hanno dimostrato superiorità.

Per quanto riguarda la chemioterapia, il cisplatino è stato il farmaco più utilizzato per il trattamento concomitante anche se con schedule diverse ed in alcuni casi in associazione a fluorouracile. In alcuni studi inoltre è stata utilizzata una chemioterapia di induzione che non ha dimostrato di aggiungere alcun vantaggio, mentre in altri è stato anche somministrato un trattamento chemioterapico adiuvante al termine del trattamento combinato.

Questa variabilità nel disegno degli studi, rende difficile la interpretazione del reale beneficio del trattamento combinato. Un dato importante si può però trarre dai risultati degli studi d'istituti con maggior esperienza (University of Erlangen e Massachusetts General Hospital) che hanno recentemente pubblicato le loro serie di 348 e 331 pazienti (26-29). In entrambi gli studi è stata eseguita una TUR seguita dal trattamento combinato radio-chemioterapico con cisplatino. La strategia successiva si differenziava sulla scelta di eseguire o meno una rivalutazione cistoscopia in corso di trattamento. Nell'esperienza del MGH la conservazione della vescica era riservata a pazienti che avessero ottenuto una risposta clinica completa dopo una fase di induzione; i pazienti senza risposta completa venivano trattati con cistectomia radicale per evitare

la progressione in corso di trattamento radiochemioterapico che avrebbe potuto rendere il trattamento chirurgico successivo più difficile. Nell'esperienza di Erlangen il trattamento radiochemioterapico veniva effettuato in maniera continuativa fino alla fine senza valutazione intermedia dopo induzione. Altre differenze riguardano l'utilizzo o meno di trattamenti chemioterapici neoadiuvanti o adiuvanti, l'utilizzo di altri farmaci insieme al cisplatino e schedula di frazionamento radioterapico.

Ad un follow up mediano rispettivamente di 7,7 anni e di 71,5 mesi la sopravvivenza a 5, 10 e 15 anni è risultata sovrapponibile nei studi ed è stata rispettivamente di 52%, 35% e 22% nello studio del MGH e di 54%, 36% e 24% nello studio della University of Erlangen. **(Livello di evidenza 3).**

Lo studio della MGH ha dimostrato una probabilità di sopravvivenza a 5, 10 e 15 anni con vescica conservata dal 60%, 45% e 36% rispettivamente. Inoltre studi recenti di di urodinamica e qualità di vita hanno mostrato che il 75% dei pazienti mantiene una normale capacità vescicale con conservazione della funzionalità sessuale (28). **(Livello di evidenza 3).**

La selezione dei pazienti riveste una grande importanza nel trattamento radio-chemioterapico concomitante. Gli studi pubblicati dimostrano infatti che la probabilità di conservare la vescica è maggiore in caso di tumori < 5 cm, malattia unifocale, TUR microscopicamente completa, in assenza di ostruzione ureterale o di idronefrosi, in assenza di metastasi linfonodali e di carcinoma in situ adiacente alla lesione infiltrante.

Alcuni studi recenti hanno valutato l'utilizzo del paclitaxel e della gemcitabina come agenti radio-sensibilizzanti ma, nonostante i dati siano promettenti, sono necessari ulteriori studi per stabilire la dose e la schedula ottimale da utilizzare.

Un recente studio randomizzato di fase III ha randomizzato 360 pazienti con carcinoma vescicale infiltrante a ricevere radioterapia da sola o in combinazione con chemioterapia con Fluorouracile e Mitomicina (30). Ad un follow-up mediano di 69,9 mesi la sopravvivenza a 5 anni è stata del 48% nel gruppo di pazienti nel braccio di radio-chemioterapia e del 35% nel braccio di radioterapia (HR 0.82; 95% CI, 0.63-1.09; P=0.16). Nonostante lo studio non abbia dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza, i dati sono interessanti soprattutto per il gruppo di pazienti non candidato a cistectomia radicale per motivi clinici e non suscettibili di terapia con cisplatino. **(Livello di evidenza 1+ A)**

Pur in assenza di studi clinici di confronto tra chirurgia e terapia trimodale (resezione transuretrale seguita da radio-chemioterapia), il controllo di malattia a lungo termine ottenibile con quest'ultima è paragonabile a quella dopo cistectomia in casistiche selezionate. In questo senso essa rappresenta una alternativa alla cistectomia solo con una adeguata selezione dei pazienti, che è possibile a patto di una stretta collaborazione multidisciplinare tra urologo, radioterapista ed oncologo medico.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con neoplasia cT2-T4, N0, M0 non candidati a cistectomia radicale, con neoplasia singola, assenza di idronefrosi e sottoposti TUR completa della neoplasia e Re-TUR negativa per neoplasia, potrebbero essere trattati con sola TUR	Positiva debole
D	I pazienti con neoplasia cT2-T4, N0, M0 trattabili con cistectomia radicale, non devono essere trattati con chemioterapia e conservazione di vescica	Negativa forte

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti con neoplasia cT2-T4, N0, M0 non candidati a cistectomia radicale per la presenza di comorbidità, non dovrebbero essere trattati con sola radioterapia	Negativa debole
D	I pazienti non candidati a cistectomia radicale o che rifiutano il trattamento chirurgico, con neoplasia singola, assenza di idronefrosi e sottoposti TUR completa della neoplasia, possono essere trattati con radio-chemioterapia concomitante	Positiva debole
A	I pazienti non candidati a cistectomia radicale né a trattamento con cisplatino o che rifiutano il trattamento chirurgico, con neoplasia singola, assenza di idronefrosi e sottoposti TUR completa della neoplasia, possono essere trattati con radio-chemioterapia concomitante con schemi senza cisplatino	Positiva debole

5.6 Follow up 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.

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, 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.

Le indicazioni per il follow-up sono basate elusivamente sulla opinione di esperti e sono basate sulla evidenza che il rischio di ripresa di malattia è strettamente dipendente dallo stadio patologico al momento della cistectomia. (31)

Terapia	Stadio	1° anno	2°-3° anno	4°-5° anno
Cistectomia radicale	pT2, pN0	URO-TC ogni 6 mesi citologia ogni 3 mesi	URO-TC ogni 6 mesi citologia ogni 6 mesi	URO-TC annuale citologia ogni 6 mesi
Cistectomia radicale	pT3 e/o N+	URO-TC ogni 4 mesi citologia ogni 3 mesi	URO-TC ogni 6 mesi citologia ogni 6 mesi	URO-TC annuale citologia ogni 6 mesi
Conservazione di vescica		cistoscopia e citologia urinaria ogni 3 mesi, TC ogni 4 mesi	cistoscopia e citologia urinaria ogni 6 mesi, TC ogni 6 mesi	cistoscopia e citologia urinaria ogni 6 mesi, TC ogni anno

6. Terapia della Malattia Metastatica

6.1 Chemioterapia di prima linea in pazienti "fit" per cisplatino

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.

M-VAC ha dimostrato in studi randomizzati di fase III, di essere superiore al cisplatino, al CISCA e più recentemente alla combinazione di docetaxel e cisplatino. **(Livello di evidenza 1+)**

Nello studio di confronto tra M-VAC e GC nessuno dei due schemi si è dimostrato superiore all'altro sia in termini di riposta che di sopravvivenza seppure lo studio non era progettato per dimostrare l'equivalenza (2).

La sopravvivenza a lungo termine ha confermato la sovrapposibilità dei 2 regimi (3).

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. **(Livello di evidenza 1+)**

Lo schema M-VAC ad alta intensità di dose (HD-MVAC) con G-CSF ha dimostrato di essere meno tossico e più efficace di MVAC standard in termini di densità di dose, tasso di risposte e sopravvivenza a 2 anni, senza però differenze in termini di sopravvivenza mediana (6,8). **(Livello di evidenza 1+)**

Sulla base dei risultati di uno studio di fase II nel quale il paclitaxel era stato aggiunto alla combinazione GC (10), lo studio di fase III EORTC 30987/Intergroup Study ha randomizzato 627 a ricevere PGC o GC avendo come obiettivo primario la sopravvivenza. Dopo un follow up mediano di 4,6 anni la sopravvivenza mediana è stata di 15,8 mesi per pazienti trattati con PGC vs 12,7 mesi per pazienti trattati con GC (p = .075). Anche la PFS non è risultata superiore per pazienti trattati con PGC (p = 0.11). Il tasso di riposte obiettive è stato 55.5% per PGC e 43.6% per GC (p = .0031). Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati, con una maggiore incidenza di piastrinopenia e sanguinamenti nel braccio di pazienti trattati con GC rispetto a quelli trattati con PGC (11.4% vs 6.8%) ed una maggiore incidenza di neutropenia febbrile nel braccio di pazienti trattati con PGC rispetto a quelli trattati con GC (13.2% vs 4.3%) (11). **(Livello di evidenza 1+)**

Tabelle 5. Studi randomizzati di chemioterapia nella malattia metastatica

Autore	CT	N	Risposte	Mediana Sopravv	Schema migliore
Loehrer (2,7)	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 (4,5)	M-VAC GC	202 203	46% 49%	14,8 13,8	M-VAC = GC
Sternberg (6,8)	M-VAC HD-MVAC	134 129	62% 50%	14,5 14,1	M-VAC = HD-MVAC
Bamias (9)	M-VAC DC	109 111	54% 37%	14,2 9,3	M-VAC (early stop)
Bellmunt (11)	PGC GC	312 315	57% 46%	15,7 12,8	PGC=GC
Bamias (12)	DD-GC HD-MVAC	57 118	47,4% 47,4%	19 18	DD-GC = HD-M-VAC

In conclusione gli schemi di chemioterapia contenenti cisplatino sono in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 14 mesi, con sopravvivenza a lungo termine in pazienti con sola malattia linfonodale e buon performance status. Il trattamento di prima linea per pazienti fit per cisplatino dovrebbe prevedere GC, M-VAC preferibilmente con G-CSF in profilassi o HD-MVAC con G-CSF. **(Livello di evidenza 1+; A)**

6.1.1 Schemi di terapia a base di 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 (13-15).

Uno studio randomizzato di fase III di comparazione tra carboplatino-paclitaxel ed M-VAC, ha portato ad una percentuale di risposte del 28% per il braccio con carboplatino e lo studio è stato chiuso per un troppo lento arruolamento (16).

In conclusione, gli schemi contenenti carboplatino sono inferiori a quelli contenenti cisplatino in termini di risposte e di sopravvivenza **(Livello di evidenza 1-)** e non può essere raccomandato per il trattamento di prima linea di pazienti fit. **(Livello di evidenza 4; D per opinione della Commissione in assenza di valide evidenze)**

6.1.2 Combinazioni non contenenti sali di 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 (9), questa combinazione risulta ben tollerata e con una percentuale di risposte tra il 38% ed il 60% (17-24).

In mancanza di uno studio randomizzato che confronti le combinazioni contenente platino con quelle non contenenti platino, queste ultime combinazioni non possono essere utilizzate in prima linea in pazienti fit. **(Livello di evidenza 4)**

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Tutti i pazienti con carcinoma vescicale metastatico fit per cisplatino devono essere trattati con schemi di combinazione a base di cisplatino (MVAC, CG, HD.MVAC).	Positiva Forte
D	I pazienti con carcinoma vescicale metastatico fit per cisplatino non devono essere trattati con combinazioni a base di carboplatino o senza cisplatino.	Negativa Forte

6.2 Chemioterapia di prima linea in pazienti “non fit” per cisplatino

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 (25-29).

Uno 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 uno studio 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 (16).

Poiché esiste notevole variabilità nella definizione di unfit per cisplatino è stata suggerita una definizione uniforme di non eleggibilità a trattamento con cisplatino negli studi clinici. Questa definizione comprende: (1) performance status ECOG 2, (2) clearance della creatinina <60 mL/min, (3) Riduzione dell'udito grado 2 secondo Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), (4) neuropatia grado ≥ 2 CTCAE (30).

Il primo studio randomizzato di fase II/III in questo sottogruppo di pazienti è stato condotto dall'EORTC ed ha confrontato la combinazione gemcitabina/carboplatino (GCa) con la combinazione methotrexate-carboplatino-vinblastina (M-CAVI) in 238 pazienti unfit.

La sopravvivenza mediana è stata di 9.3 mesi nel braccio trattato con GCa e di 8.1 mesi nel braccio trattato con M-CAVI (HR= 0,94 (95% CI, 0.72 to 1.22; p=0.64) senza quindi una differenza statisticamente significativa tra i 2 bracci. La mediana di PFS è stata di 5.8 mesi nel braccio GCa e 4.2 mesi nel braccio M-CAVI (HR= 1.04; 95% CI, 0.80 - 1.35). Sono state osservate tossicità severe (morte, piastrinopenia grado 4, tossicità renale grado 3-4, neutropenia febbrile, o mucosite) nel 9.3% dei pazienti trattati con GCa e nel 21.2% di quelli trattati con M-CAVI (31). Questo studio ha quindi dimostrato che la combinazione M-CAVI risulta più tossica di GC ed in particolare in pazienti con ridotta funzionalità renale.

Le combinazioni con il carboplatino possono quindi rappresentare una valida opzione terapeutica nel trattamento di pazienti unfit per cisplatino. **(Livello di evidenza 1+)**

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	I pazienti con carcinoma vescicale metastatico considerati unfit per cisplatino dovrebbero essere trattati con combinazioni a base di carboplatino	Positiva debole

6.3 Chemioterapia di prima linea in pazienti anziani

Per quanto riguarda i pazienti anziani, in un'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 (32).

Pertanto nonostante la riluttanza a includere pazienti anziani in studi 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. **(Livello di evidenza 3)**

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con carcinoma vescicale metastatico di età > 70 anni, se considerati fit per cisplatino, dovrebbero essere trattati con schemi di combinazione a base di cisplatino, considerando una eventuale riduzione di dose per ridurre il rischio di tossicità midollare e renale	Positiva debole

6.4 Chemioterapia di seconda linea

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. In uno studio randomizzato di fase III di seconda linea, 370 pazienti sono stati randomizzati tra vinflunina e terapia di supporto (33). Nella popolazione intent-to-treat la differenza in sopravvivenza globale non è risultata statisticamente significativa (6.9 mesi per vinflunina vs 4.6 per la terapia di supporto. (HR = 0.88; 95% CI, 0.69 to 1.12; p = 0.287). Nei 357 pazienti eleggibili però la mediana di sopravvivenza è risultata statisticamente superiore nel gruppo trattato con vinflunina (6.9 vs 4.3 mesi). Le tossicità di grado 3-4 sono state neutropenia (50%), neutropenia febbrile (6%), anemia (19%), fatigue (19%), e stipsi (16%). E' stata riportata una morte tossica.

Sulla base di questi dati la vinflunina è stata approvata in Europa ed in Italia per il trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale della vescica. Per tale motivo, nonostante lo studio randomizzato abbia un **Livello di evidenza 1-**, esiste consenso unanime per opinione di esperti, che essendo il trattamento di seconda linea della vescica orfano di farmaci, la vinflunina possa essere considerata in questa categoria di pazienti (**Livello di evidenza 4**)

Un recente aggiornamento dei dati dello studio di fase III ad un follow up di più di 40 mesi ha confermato un aumento della sopravvivenza di 2,3 mesi non statisticamente significativo nella popolazione ITT e una differenza in sopravvivenza di 2,6 mesi nel gruppo dei pazienti considerati eleggibili che ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,78; 95% CI 0,61-0,96; p=0.022) (34). (**Livello di evidenza 1-**)

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 (35). Purtroppo questi risultati non sono stati confermati da un successivo studio, forse per variabili legate alla selezione dei pazienti (36).

Con la combinazione di paclitaxel e gemcitabina in seconda 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 (18,24). (**Livello di evidenza 3**)

Nessuno studio randomizzato ha però valutato il reale valore di questa combinazione in seconda linea.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con progressione di malattia dopo chemioterapia a base di cisplatino, possono ricevere un trattamento di seconda linea con Vinflunina	Positiva debole

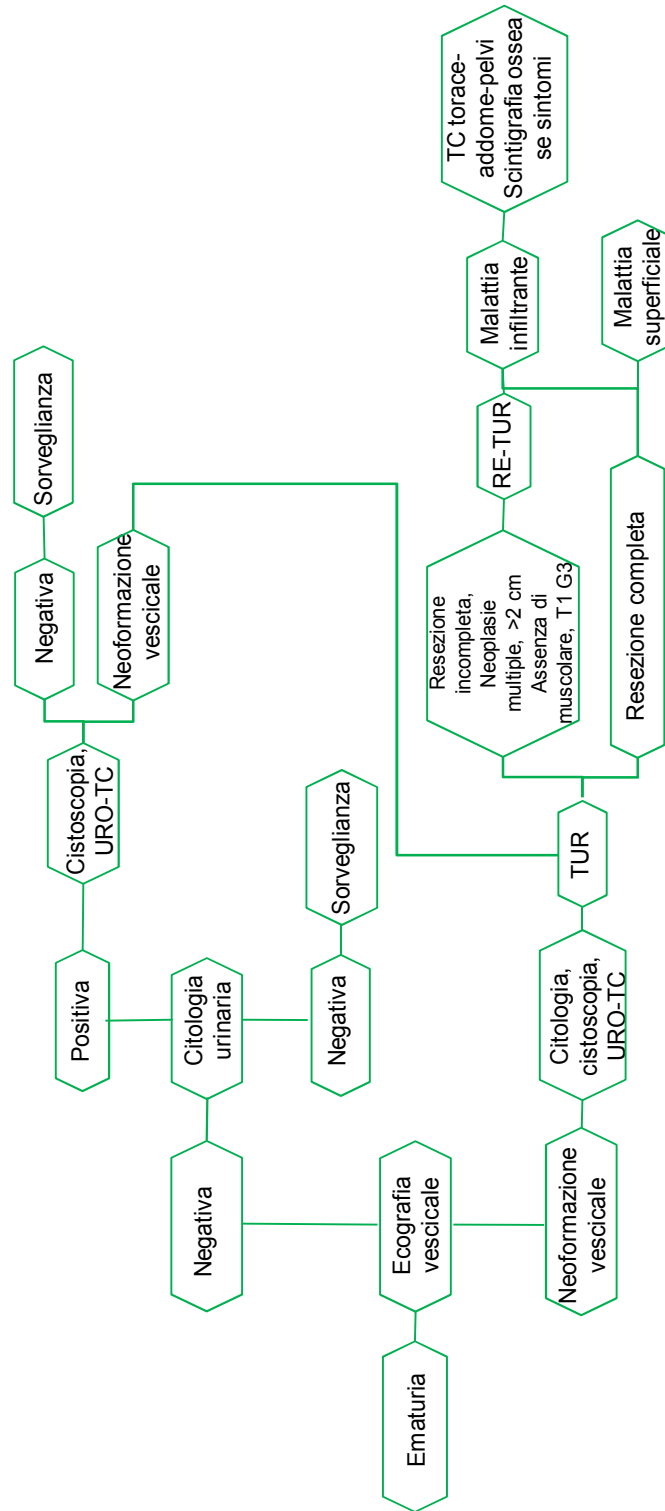
6.5 Chirurgia della malattia residua dopo chemioterapia

Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato che in pazienti altamente selezionati con malattia metastatica linfonodale trattati con chirurgia dopo ottenimento di una risposta completa o parziale dopo chemioterapia, questa strategia può contribuire ad incrementare la sopravvivenza libera da malattia a lungo termine (37-38). **(Livello di evidenza 3)**

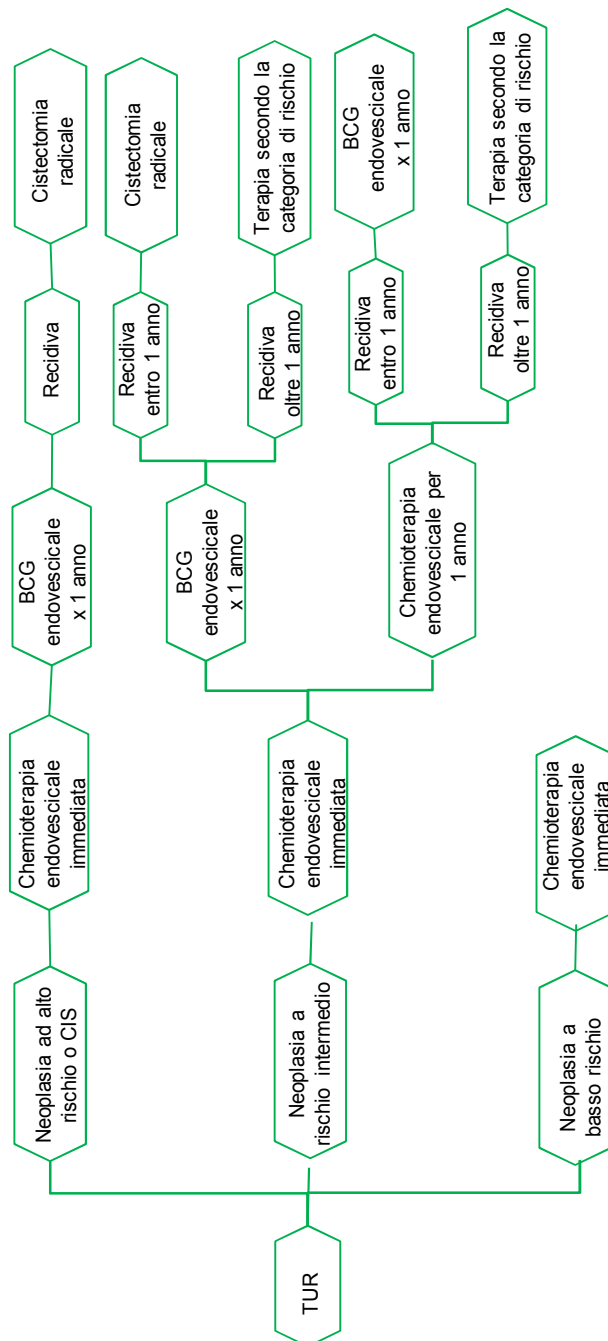
Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Pazienti selezionati con malattia metastatica linfonodale addominale e con risposta completa o parziale dopo chemioterapia potrebbero essere considerati per un trattamento chirurgico sulla malattia residua.	Positiva debole

7. Algoritmi

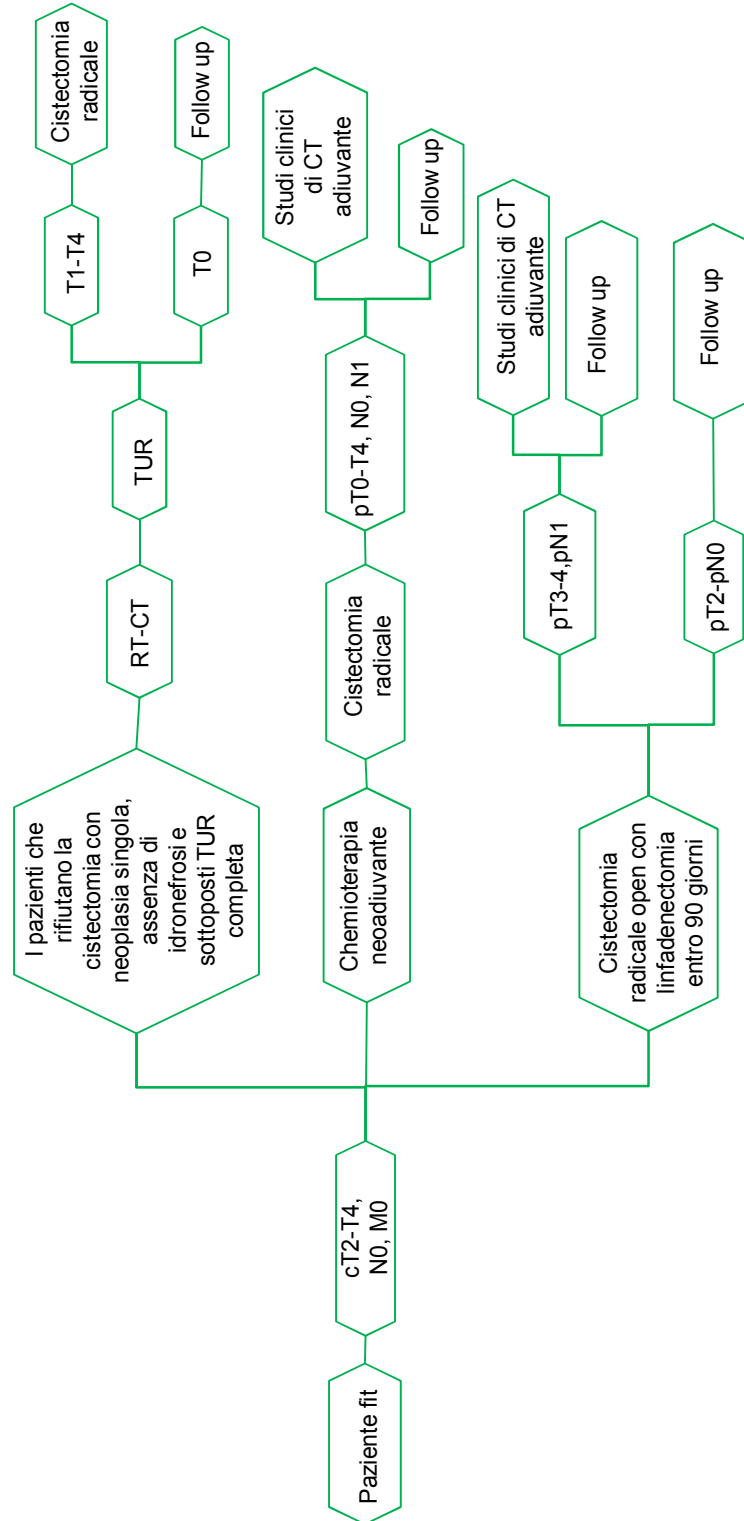
1 - ALGORITMO DIAGNOSTICO



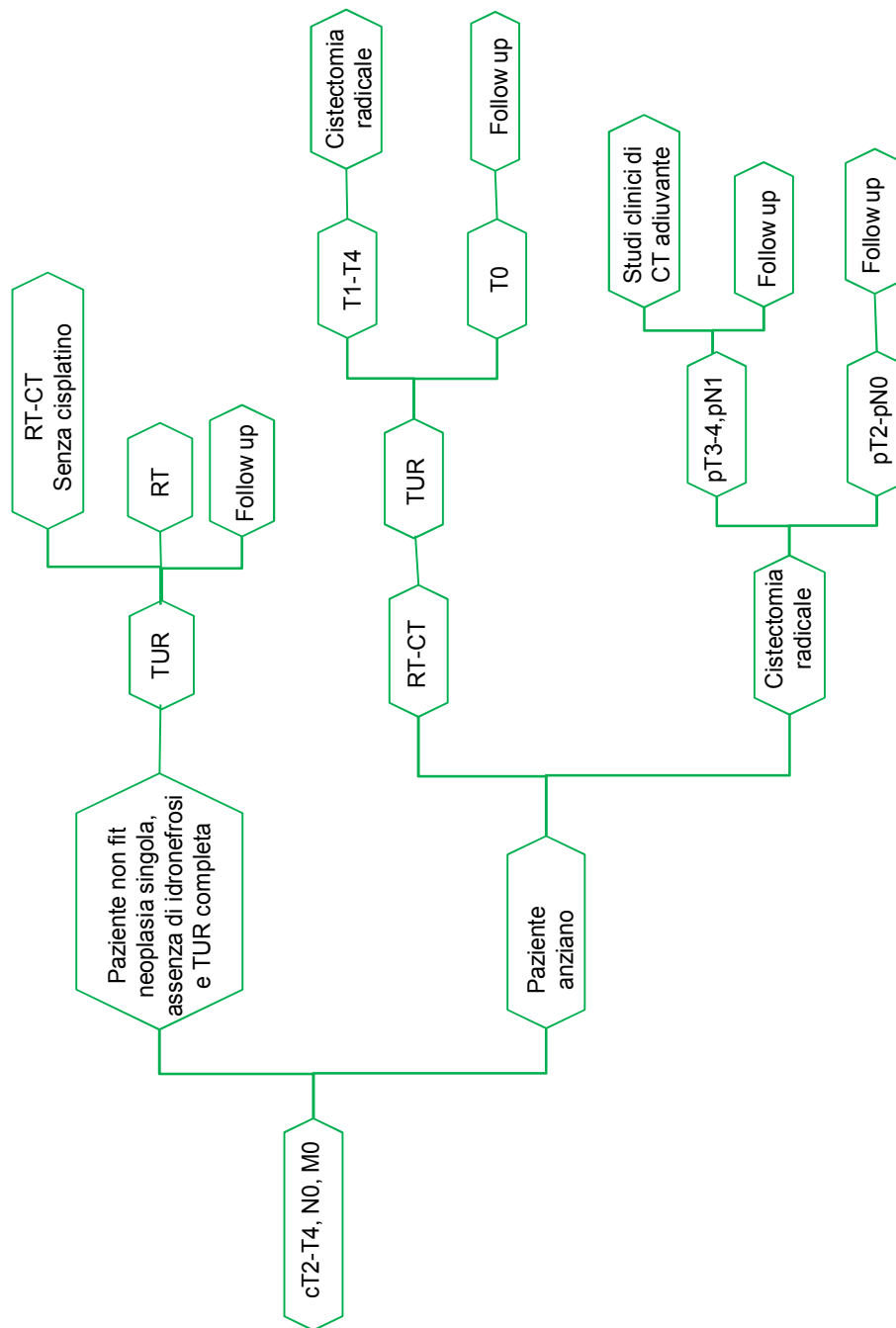
2 - ALGORITMO TERAPEUTICO DELLA MALATTIA SUPERFICIALE



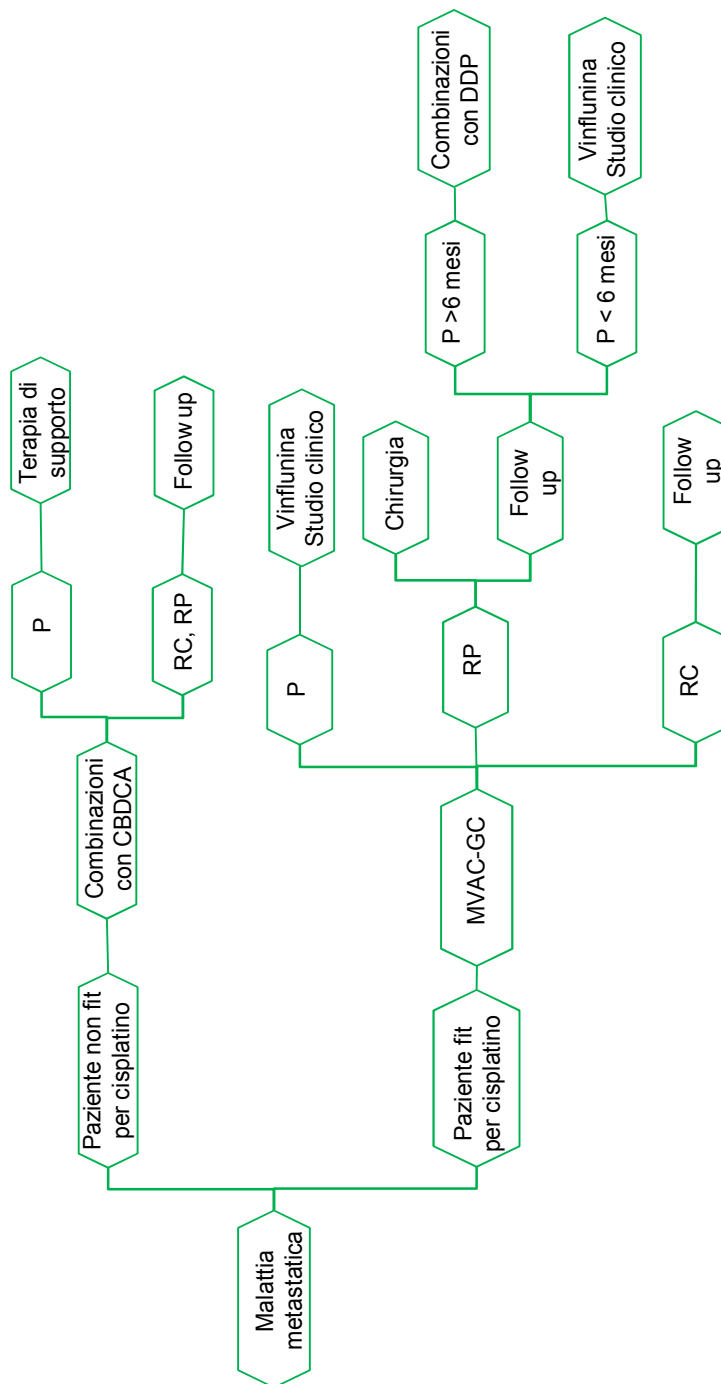
3 - ALGORITMO MALATTIA INFILTRANTE NEL PAZIENTE FIT



**4 - ALGORITMO MALATTIA INFILTRANTE PAZIENTE ANZIANO O NON FIT
PER CISTECTOMIA O CHEMIOTERAPIA CON CISPLATINO**



5 – ALGORITMO MALATTIA METASTATICA



8. Bibliografia

Bibliografia Dati Epidemiologici

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. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2011/I_numeri_del_cancro_2011.pdf
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.

Bibliografia Aspetti Correlati alla prevenzione

1. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41.
2. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck Ar et al. association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011 Aug 17; 306 (7): 737-45
3. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008 Jan; 122 (1):155-64
4. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, et al.: Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011; 60; 713-720;
5. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, Van Den Brandt PA: The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-39.
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, Bergstrahl E, Zincke H, Blute M. Bladder Cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2008;174:107-11.
10. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jul 1;83(3):953-9.
11. 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.
12. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030-44.
13. 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.
14. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for □ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995 Sept 27;63(1):1-6.
15. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide □therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Apr;87(7):524-30.
16. Felknor 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.

Bibliografia Inquadramento Diagnostico

1. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol.* 2004 Mar;45(3):257-66. Review.
2. Herr HW. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. *Cancer* 2002 Aug;95(3):688-9
3. 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]

4. 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.
5. Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. *Cancer Treat Res.* 2008;143:299-317. Review
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16(12):1670-1686
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012 Sep;81(9):2411-6.
23. 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
24. Oosterlinck W, Lobel B, Jaske G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg CN. Guidelines on Bladder Cancer. *Eur Urol* 2002; 41:105-112
25. 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
26. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48(5):760-3.
27. 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

28. Daniltschenko 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004 May;45(5):539-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082193>
37. 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 Mar;165(3):808-10.
38. 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
39. Mehrsai 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
40. Sobin DH, Wittekind Ch, eds. In: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002. pp. 199-202.
41. 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: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
42. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46(2):170-176.
43. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C *TNM classification of malignant tumours*, 7th edition. New York: Wiley-Liss, 2010
44. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes A, Bouffouix 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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.
49. 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
50. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992;19(3):499-508.

- Nseyo UO, Lamm DL. Immunotherapy of bladder cancer. *Semin Surg Oncol*. 1997; 13(5):342-9.
51. 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.
 52. 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.
 53. Bamias A, Tiliakos I, Karali MD, Dimopoulos MA. Systemic chemotherapy in inoperable or metastatic bladder cancer. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):553-61.
 54. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum containing regimens. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1850-5

Bibliografia Trattamento e Follow Up della Malattia Superficiale

1. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haerberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, Krause FS. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*. 2012 Jul;110
2. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester RJ; 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. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Eur Urol*. 2002 May;41(5):523-31.
3. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, Villavicencio H. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):118-25.
4. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. *Eur Urol*. 2005 Nov;48(5):760-3.
5. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi 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*. 199; 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. 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;
12. 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.
13. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol*. 2010 Aug;58(2):185-90

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, Karlsen SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, Johansson E, Gärtner T, Lange N, van den Bergh H, Leisinger HJ. exyl aminolevulinate 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 hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *Urol.* 2004; 171(1):135-38.
18. Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, Marberger M. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinate 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 hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol.* 2005; 174(3):862-66
20. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, Ray E, Fradet Y, Karl A, Burgués JP, Witjes JA, Stenzl A, Jichlinski P, Jocham D. Photodynamic Diagnosis of Non-muscle-invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Cystoscopy: A Meta-analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. *Eur Urol.* 2013 Apr 8. doi:pii: S0302-2838(13)00353-9. 10.1016/j.eururo.2013.03.059. [Epub ahead of print]
21. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, Kriegmair M, Karl A, Shen Y, Grossman HB Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2010 Nov;184(5):1907-13.
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. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma *Eur Urol* 2002 *Eur Urol* 2002 Aug;42(2):167-74
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. 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.

31. 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
32. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term 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.
33. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. long term efficacy results of EORTC genito-Urinary Group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate and high risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May; 57(5):247-56
34. 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.
35. 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
36. 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.
37. 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
38. 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.
39. 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
40. 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.
41. 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
42. 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.
43. Duchek M, Johansson R, Jahnson S et al. Bacillus Calmette Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon a2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective randomized Nordic study. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):260-5
44. Jarvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumors without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective randomised FinnBladder I study with a 20 year follow up. *Eur Urol* 2009 Aug 56(2):247-56
45. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, Yue ZJ, Tian JQ. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5): CD006885
46. 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.
47. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, Gontero P, Hoeltl W, Turkeri L, Marreaud S, Collette S, Oosterlinck W. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma

of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):462-72

48. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int.* 2004 Dec;94(9):1258-62.
49. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol.* 2003;169(5):1706-08.
50. 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
51. Gallagher BL, Joudi FN, Mayami JL et al. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008 71(2): 297-301
52. 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
53. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009 27(2):155-9
54. 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.
55. Kaasinen E, Wijkström H, Malmström PU, Hellsten S, Duchek M, Mestad O, Rintala E; Nordic Urothelial Cancer Group. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol.* 2003 Jun;43(6):637-45.
56. 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

Bibliografia Trattamento e Follow Up della Malattia Infiltrante

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 666–75.
2. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001; **165**: 1111–16.
3. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 690–96.
4. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; **176**: 486–92.
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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.nicc.org/tnm/>
9. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167(3):1295-1298
10. Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S; Bladder Cancer Collaborative Group. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol.* 2004;171(5):1823-8.

11. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *Eur Urol*. 2011; 60(3):572-577.
12. Bruins M, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Stewart F, Lam T, Neuberger M, Dahm P, Witjes F, N'Dow J. Systematic review of role and extent of lymphadenectomy during radical cystectomy for cN0M0 muscle invasive bladder cancer: Methods protocol (EAU MIBC Guideline 2013 update). http://www.uroweb.org/gls/refs/Systematic_methodology_Bladder_Cancer_2013_update.pdf
13. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, Studer UE. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Apr;55(4):826-35.
14. Svatek R, Zehnder P. Role and extent of lymphadenectomy during radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Curr Urol Rep*. 2012 Apr;13(2):115-21
15. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*. 2006 Nov 15;107(10):2368-74.
16. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2401-8
17. Vallancien G, Cathelineau X, Barret E, Rozet F. Laparoscopy in the treatment of urologic cancers. *Bull Cancer* 2007;94(12):1072-1074
18. 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
19. Cathelineau X, Jaffe J. Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique? *Curr Opin Urol* 2007;17(2):93-97
20. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, Savage CJ, Cronin AM, Bochner BH, Donat SM, Herr HW, Dalbagni G. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):74-80.
21. Tanrikut C, McDougal WS. Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. *World J Urol* 2004;22(3):168-171
22. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004;22(3):157-167
23. 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
24. 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
25. Rosario DJ et al: The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. *BJU Intern* 2000; 85: 427-430
26. 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
27. Clark PE et al: Radical cystectomy in the elderly. Comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005; 104 (1): 36-43
28. Chamie K et al: Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? *BJUI* 2008; 102: 284-290

Bibliografia Paragrafi 5.2 e 5.3

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, Ashamallah 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. Rintala E, Hannisdahl E, Fosså SD, Hellsten S, Sander S. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27(3):355-62.
14. 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.
15. 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.
16. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
17. 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.
18. 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.
19. International Phase III Trial Assessing Neoadjuvant Cisplatin, Methotrexate, and Vinblastine Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results of the BA06 30894 Trial. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2171-7. Epub 2011 Apr 18.
20. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, et al. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994 Nov;74(10):2819-27.
21. Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 May;32(2):331-40.
22. Spera JA, Whittington R, Littman P, et al. A comparison of preoperative radiotherapy regimens for bladder carcinoma. The University of Pennsylvania experience. *Cancer* 1988 Jan;61(2):255-62
23. Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, et al. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan;37(1):41-9.
24. Chougule P, Aygun C, Salazar O, et al. Radiation therapy for transitional cell bladder carcinoma. A tenyear experience. *Urology* 1988 Aug;32(2):91-5.
25. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, et al. Bladder cancer in men and women treated by radiation therapy and/or radical cystectomy. *Urology* 1981 Jul;18(1):15-20.

26. Fosså SD, Ous S, Berner A. Clinical significance of the 'palpable mass' in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol* 1991 Jan;67(1):54-60.
27. Gilloz A, Héritier P. Comparative study of actuarial survival rates in P3 P4 (N+ Mo) transitional cell carcinoma of bladder managed by total cystectomy alone or associated with preoperative radiotherapy and pelvic lymphadenectomy. *Prog Clin Biol Res* 1984;162B:15-9.
28. Smith JA, Batata M, Grabstald H, et al. Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 1982 Mar;49(5):869-973.
29. Slack NH, Bross ID, Prout GR. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 1977;9(4):393-405.
30. Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 1997 Mar;157(3):805-7; discussion 807-8.
31. Anderström C, Johanson S, Nilsson S, et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983;9(3):142-7.
32. Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder. *J Urol* 1972 Dec;108(6):875-8.
33. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle-invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998 May;18(3b):1931-4.

Bibliografia 5.4

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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
9. Cognetti, F., Ruggeri, E. M., Felici, A., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin + gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy. An Italian multicenter randomised phase III trial. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):695-700
10. L Paz-Ares, E Solsona, E Esteban, A Saenz, JL Gonzalez-Larriba, A Antón, M Hevia, F de la Rosa, V Guillem & J Bellmunt on behalf of the SOGUG and GUO-AEU groups Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the SOGUG (Spanish Oncology Genito-Urinary Group) 99/01 study, ASCO 2010 (abst)
11. 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.
12. 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.

Bibliografia 5.5 e 5.6

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. Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010 Aug;184(2):475-80.
6. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987;138(5):1162-1163
7. 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.
8. Herr HW, Scher HI. Surgery of invasive bladder cancer: Is pathologic staging necessary? *Semin Oncol* 1990;17:590-7.
9. 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* 1993; 71 (12):3993-4001.
10. 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.
11. Stein JP. Indications for early cystectomy. *Semin Urol Oncol* 2000;18:289-95.
12. 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.
13. Shelley MD, Barber J, Wilt T, et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079
14. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996 May;14(2):86-95.
15. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183-8.
16. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jan;31(2):247-54.
17. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992 Jun;326(24):1593-8.
18. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year Follow up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994;33(4):397-402
19. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783-90
20. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R et al. Neoadjuvant combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119-26
21. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR 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: 3576-83
22. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2171-7
23. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM 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: 665-72

24. Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-7
25. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L et al. The initial results in muscle-involving 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: 471-6
26. Danesi DT, Arcangeli G, Cruciani E, Altavista P, Mecozzi A, Saracino B et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy: long term results. *Cancer* 2004; 101: 2540-48
27. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M et al. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-71
28. Shipley WU, Kaufman D, Zehr EM, Heney NM, Lane SC, Thakral HK et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60: 62-7
29. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A et al. Longterm outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012; 61: 705-11
30. Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, Wullich B, Sauer R. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res.* 2011 Mar;31(3):985-90.
31. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, Crundwell M, Sizer B, Sreenivasan T, Hendron C, Lewis R, Waters R, Huddart RA Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1477-88
32. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J et al. Follow up after surgical treatment of bladder cancer. A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 62:290-302

Bibliografia 6.0

1. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005;174(1):14-20.
2. Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ 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;10:1066-73.
3. Logothetis CJ, Dexeus F, Finn L et al. A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors. *J.Clin.Oncol.* 1990;8:1050-5.
4. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77.
5. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus
6. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH et al. Randomized Phase III Trial of high dose intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer. Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-46.
7. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2564-9.
8. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors (EORTC protocol 30924). *Eur J Cancer* 2006;42(1):50-4.
9. 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.
10. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3247-55.

11. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107-13
12. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrris A, Xanthakis I, Tsiatas M, Koutoulidis V, Constantinidis C, Hatzimouratidis C, Samantas E, Visvikis A, Chrisophos M, Stravodimos K, Deliveliotis C, Eleftheraki A, Pectasides D, Fountzilas G, Dimopoulos M. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1011-7.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross 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.
17. 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
18. 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.
19. 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
20. 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.
21. 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.
22. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, Manzione L, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma *Cancer*. 2009 Jun 15;115(12):2652-9.
23. 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.
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. Nogue-aliguer M et al: Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer* 2003; 97: 2180-2186
26. 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
27. 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
28. Bellmunt J et al: Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1966-1972
29. 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)

30. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):211-4.
31. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012 Jan 10;30(2):191-9
32. Bamias A, Efstathiou E, Moulopoulos LA, et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol.* 2005 Feb;16(2):307-13.
33. Bellmunt J., Theodore, C., Demkov, T., et al. Randomised phase III trial of vinflunine (V) plus best supportive care (B) compared with B alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2019 20(27):4454-61
34. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1466-72.
35. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.