



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i tumori della vescica.

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i tumori della vescica / A. BECCIOLINI;
GRUPPO DI STUDIO. - STAMPA. - (2005), pp. 1-209.

Availability:

This version is available at: 2158/343053 since:

Publisher:

CNR

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

Basi scientifiche
per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico
per i **Tumori della Vescica**

Luglio 2005

PREFAZIONE

Le “Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i Tumori della Vescica” rappresentano un ulteriore risultato del progetto editoriale sponsorizzato e finanziato dai Progetti Strategici Oncologia del CNR-MIUR.

Anche in questo caso il proposito degli estensori è stato mirato non già alla costruzione di vere e proprie linee guida, ma a raccogliere in un unico compendio le principali evidenze scientifiche sull’epidemiologia, la diagnosi, l’inquadramento anatomico-patologico e biologico, la stadiazione, il trattamento e il follow-up delle neoplasie della vescica, che sono tra le patologie urologiche più frequenti e di maggiore rilevanza, anche sociale.

Il materiale scientifico è ordinato in maniera sinottica, in modo da favorire la consultazione da parte di un’ampia utenza, non solo specialistica, ed è corredato dalle raccomandazioni scaturite dall’esperienza degli esperti qualificati che sono stati coinvolti nella estensione e nella revisione dei diversi capitoli.

Tali raccomandazioni hanno lo scopo di consentire al lettore di costruire un proprio percorso diagnostico-terapeutico, alla luce anche delle evidenze fornite.

Lasciamo pertanto al lettore il compito di integrare queste raccomandazioni con quanto proviene dalla personale esperienza e di conformarle con le linee guida già esistenti, in relazione anche alle specifiche esigenze.

Vista la matrice di questa iniziativa, rappresentata dal CNR e MIUR, non potevano mancare nell’opera specifici riferimenti alle problematiche scientifiche, in grado di fornire spunti per le ricerche future.

Certi che anche questa monografia potrà riscuotere lo stesso successo di quelle dedicate in precedenza al carcinoma della prostata e agli altri tumori solidi, sentiamo ancora una volta il dovere di esprimere la nostra gratitudine, per l’impegno e l’essenziale contributo, a tutti gli esperti coinvolti nel Gruppo di Studio e nel Gruppo di Consenso.



Prof. Francesco Boccardo
Coordinatore
dell’Iniziativa



Prof.ssa Rosella Silvestrini
Coordinatore Progetti Strategici
Oncologia CNR-MIUR

Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico per i **Tumori della Vescica**

<i>Coordinatori</i>	Francesco Rosella	BOCCARDO, Genova SILVESTRINI, Milano
<i>Gruppo di Studio</i>	Pier F. Aldo Francesco Enrico Daniele Luciano Luca Giario Enrico Giorgio Antonio Carlo Carlo Vito Ilario Giovanni Eva Carlo Camillo F. Paolo Cesare Vincenzo Aurelio Wainer	BASSI, Padova BECCIOLINI, Firenze BOCCARDO, Genova BOLLITO, Orbassano (TO) CALISTRI, Forlì CANOBBIO, Genova CIONINI, Pisa CONTI, Como CORTESI, Roma CRUCIANI, Ravenna CUROTTO, Genova INTROINI, Genova LA VECCHIA, Milano LORUSSO, Bari MENCHI, Firenze MUTO, Torino NEGRI, Milano PATRIARCA, Melegnano (MI) POLLERA, Viterbo PUPPO, Genova SELLI, Pisa SERRETTA, Palermo SESSA, Varese ZOLI, Forlì

Gruppo di Consenso	Giorgio	ARCANGELI , Roma
	Michele	BATTAGLIA , Bari
	Eduard	BERCOVICH , Forlì
	Silvano	BOSARI , Milano
	Giorgio	CARMIGNANI , Genova
	Francesco	COGNETTI , Roma
	M. Grazia	DAIDONE , Milano
	Luigi	DOGLIOTTI , Orbassano (TO)
	Pietro	GABRIELE , Torino
	Giuseppe	MARTORANA , Bologna
	Rodolfo	MONTIRONI , Ancona
	Michele	PAVONE MACALUSO , Palermo
	Daniele	REGGE , Torino
	Patrizio	RIGATTI , Milano

Si ringraziano le dott.sse Paola **Persici** e Raffaella P. **Ferrari** per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Hanno inoltre collaborato all'elaborazione del documento i dottori:
Manuela **Balzi** e Renzo **Colombo**

Questo volume sarà inserito nel sito www.progettooncologia.cnr.it, realizzato dai "Servizi Tecnologici" dell'Istituto di Informatica e Telematica del CNR (<http://www.iit.cnr.it/>), che già raccoglie i volumi precedenti di questa collana

INDICE

1.0	Epidemiologia e fattori di rischio	9
2.0	Anatomia patologica	21
3.0	Caratterizzazione biologica	47
4.0	Diagnosi	59
5.0	Stadiazione	67
6.0	Terapia delle neoplasie superficiali	75
7.0	Terapia delle neoplasie muscolo-infiltranti	99
7.1	Chirurgia	
7.2	Radioterapia e radiochemioterapia	
7.3	Chemioterapia neoadiuvante	
7.4	Chemioterapia adiuvante	
8.0	Terapia della neoplasia metastatica	163
9.0	Follow-Up	173
10.0	Ruolo del medico di medicina generale (MMG)	185
11.0	Direzioni future	191
11.1	Diagnosi precoce	
11.2	Terapia intracavitaria e chirurgica	
11.3	Terapie bersaglio-mirate	
11.4	Terapia genica	
11.5	Nuovi farmaci chemioterapici	

1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il tumore della vescica presenta un'incidenza di 3-4 volte più elevata negli uomini rispetto alle donne: è stato stimato che nell'anno 2000, nel mondo siano stati diagnosticati circa 260.000 nuovi casi nella popolazione maschile e 75.000 in quella femminile (Parkin et al., 2001). In Italia, la stima è stata di 14.000 nuovi casi negli uomini e 3.000 nelle donne. Ciò riflette la più frequente esposizione degli uomini al fumo di sigarette e, particolarmente in passato, a professioni che comportavano contatti con alcune sostanze chimiche, quali le amine aromatiche. Tabacco ed esposizione occupazionale ad amine aromatiche rappresentano infatti i fattori di rischio maggiormente accertati per il tumore della vescica.

La distribuzione degli istotipi varia nelle diverse popolazioni: il carcinoma a cellule transizionali (TCC) è più frequente (circa il 90%) in Europa e Nord America e meno frequente in Egitto (Silverman 1996; Negri et al., 2001).

Epidemiologia descrittiva

L'interpretazione dei tassi di incidenza per il tumore della vescica è difficile, poiché non è semplice distinguere tra papillomi e tumori maligni e di conseguenza le notevoli variazioni nell'incidenza registrata tra diversi registri tumori possono in larga parte riflettere diversi criteri diagnostici (Hankey et al., 1991; Levi et al., 1998). Pur con queste cautele, i maggiori tassi di incidenza si registrano in Europa e Nord America, ma sono molto elevati anche in Nord Africa e in Medio Oriente (Bedwani et al., 1993; Levi et al., 1998; Parkin et al., 2001).

In Europa, l'incidenza più elevata negli uomini è stata registrata in nord Italia, Spagna e Svizzera francese, con tassi superiori a 30 per 100.000, intermedia in Gran Bretagna, Germania e Francia e più bassa in diverse aree dell'Europa settentrionale ed orientale. I tassi di mortalità più elevati sono stati registrati in Danimarca, Spagna, Polonia e Malta e quelli più bassi (attorno a 4 per 100.000 uomini) in Finlandia, Svezia e Irlanda. Nelle donne, i tassi di mortalità più elevati sono attorno a 2-3 per 100.000 in Danimarca e Gran Bretagna (Levi et al., 1998; 2004) (Figura 1).

Figura 1a Mortalità per tumore della vescica in uomini e donne di diversi Paesi europei, 1995-99 (Levi et al., 2004)

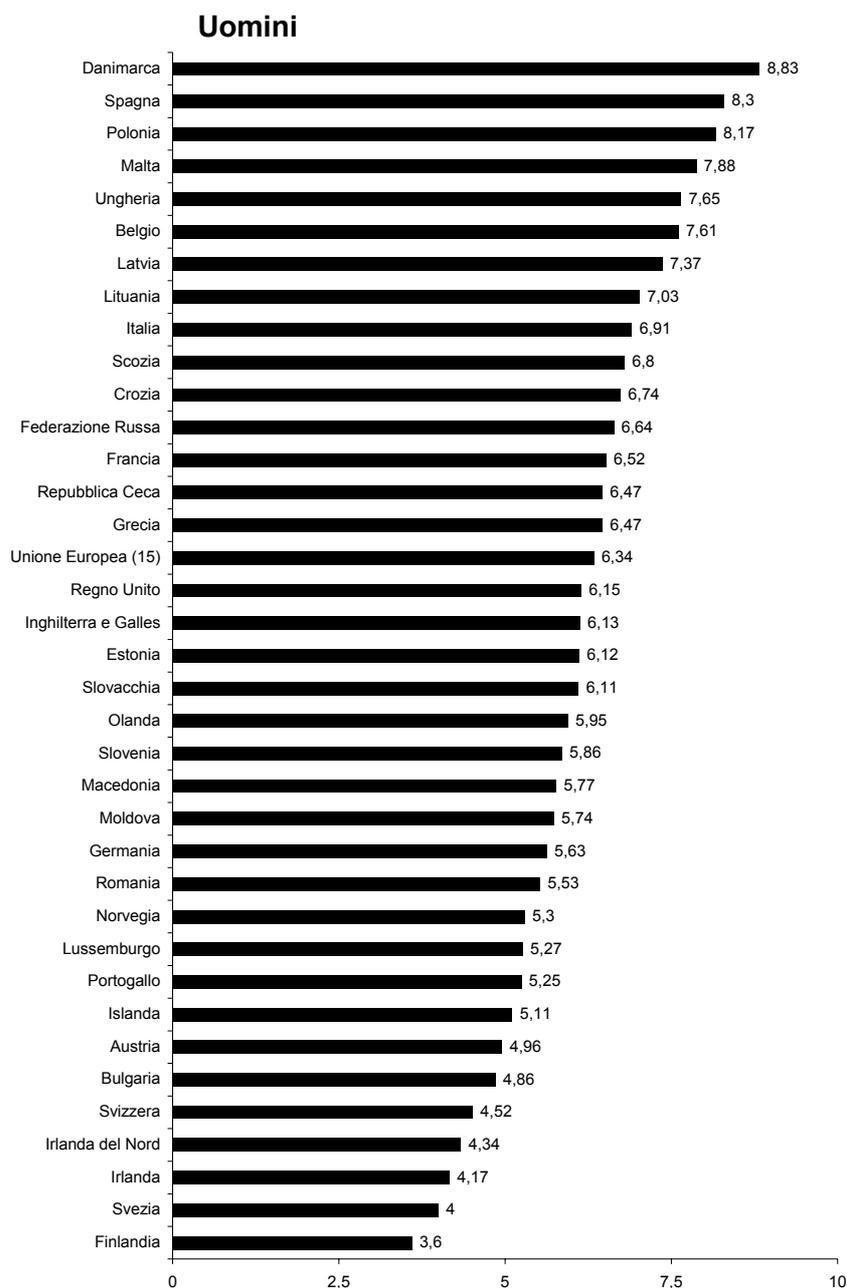
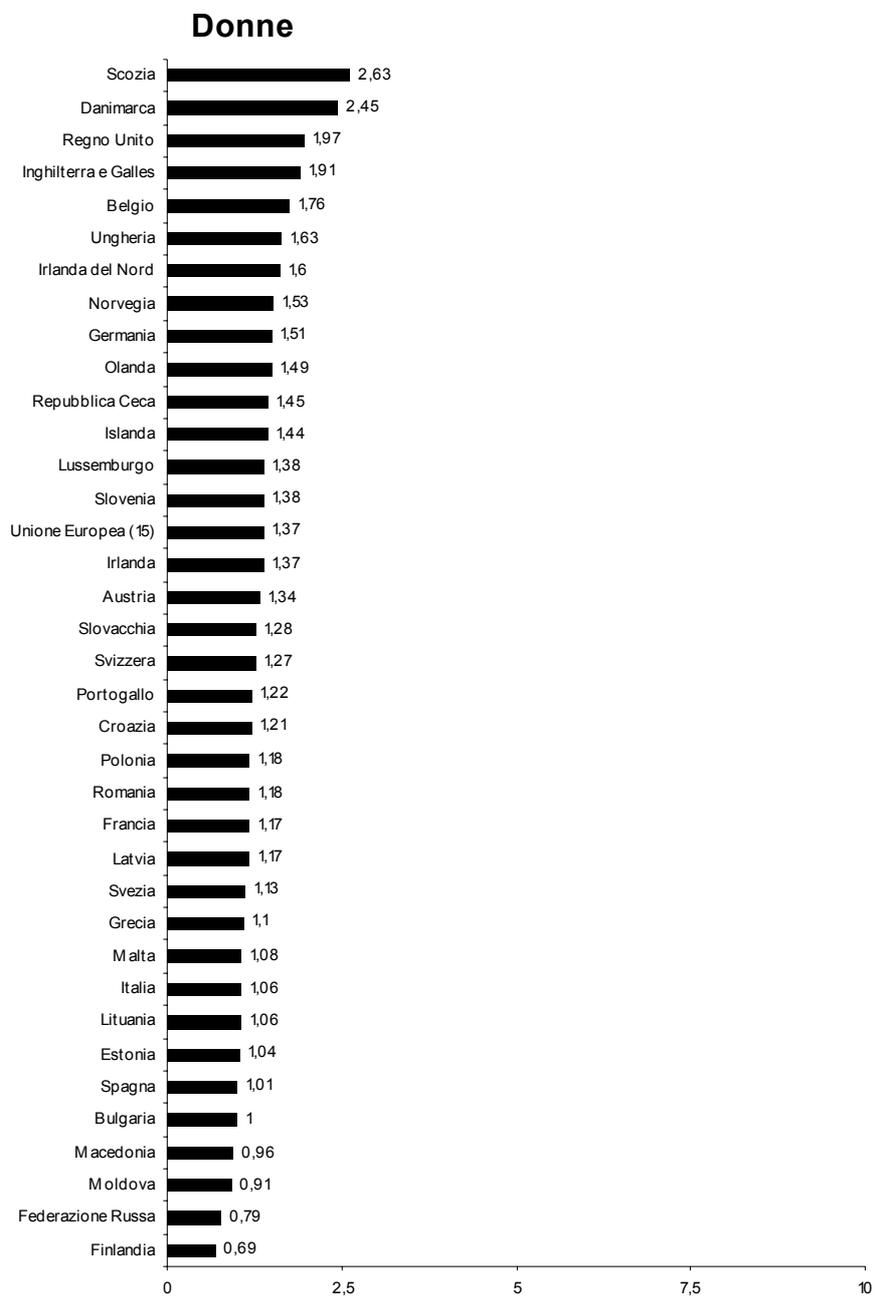
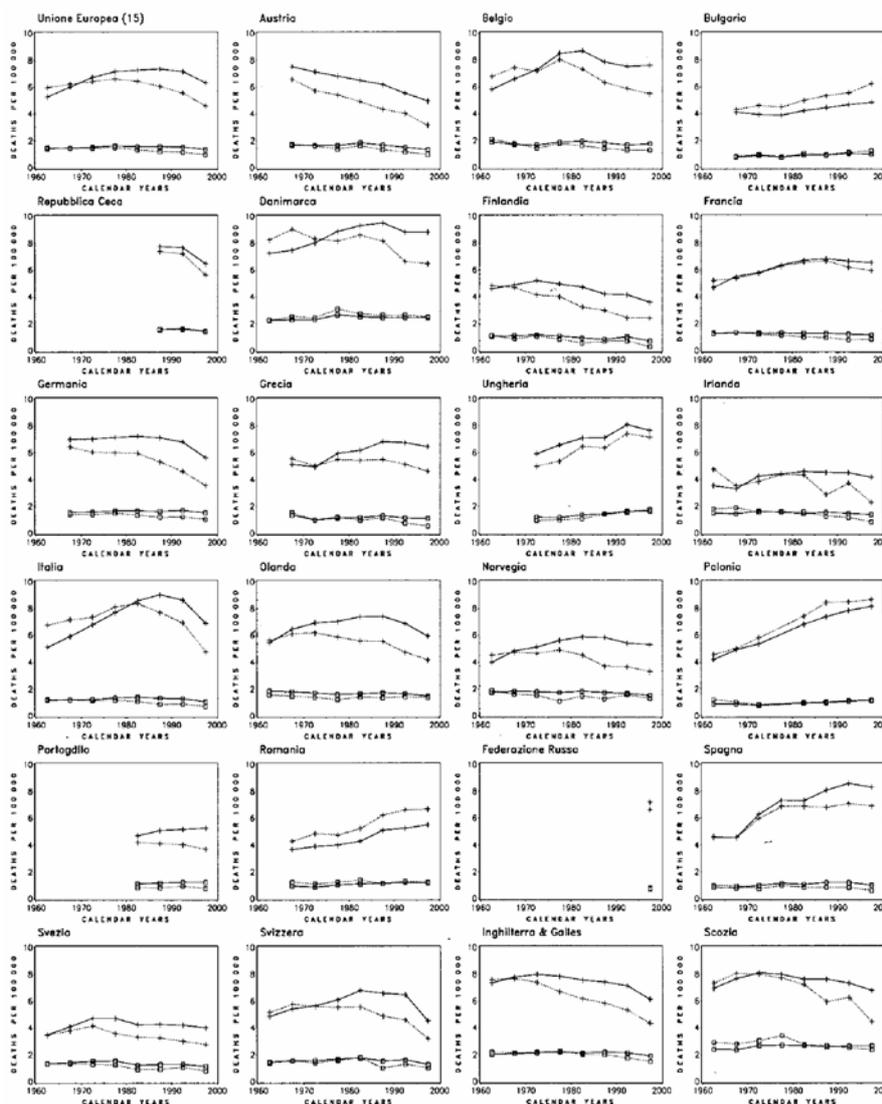


Figura 1b



Per ciò che concerne gli andamenti temporali, negli Stati Uniti l'incidenza ha mostrato tendenza all'aumento in entrambi i sessi fino al 1990 (Silverman et al., 1996), mentre la mortalità è diminuita recentemente, particolarmente negli uomini. In Europa, la mortalità è aumentata fino agli anni '80, soprattutto nel Sud e nell'Est e successivamente è diminuita del 12% tra il 1988 e il 2000 (Figura 2) (Levi et al., 2004). Questo tipo di andamento è simile a quello del tumore del polmone e riflette quindi l'importanza del fumo di sigarette come fattore di rischio comune alle due patologie.

Figura 2 Andamenti temporali nella mortalità per carcinoma della vescica in Europa, 1955-99 (Levi et al., 2004). +—+ maschi, tutte le età; □—□ femmine tutte le età; +---+ maschi, 35-64; □---□ femmine, 35-62



Fattori di rischio

Il tabacco e l'esposizione occupazionale ad amine aromatiche sono i principali fattori di rischio per il tumore della vescica, a livello di popolazione. Altri fattori di rischio possono influenzare la carcinogenesi vescicale (Tabella 1) (Silverman et al., 1996; Negri et al., 2001).

Tabacco

L'associazione tra fumo di sigarette e tumore della vescica è nota da diversi decenni ed è stata coerentemente osservata in numerosi studi sia di coorte che caso-controllo. Il rischio di tumore della vescica nei fumatori è 2-5 volte più elevato rispetto ai non fumatori ed aumenta con il numero di sigarette e la durata dell'abitudine al fumo. Il rischio era più alto per i fumatori di sigarette con elevati livelli di catrame e tabacco nero ossia con contenuti maggiori di amine aromatiche. Gli ex-fumatori hanno un rischio ridotto rispetto ai fumatori correnti, rischio che diminuisce col trascorrere del tempo dalla cessazione. E' possibile che, oltre alle amine aromatiche, alcuni idrocarburi policiclici aromatici siano responsabili della cancerogenesi della vescica, ma ciò rimane per ora solo una ipotesi (IARC 2004a).

Esposizioni occupazionali

Diverse esposizioni occupazionali sono state associate a rischio aumentato di tumore della vescica. In particolare, un'elevata incidenza è stata riportata oltre un secolo fa nei lavoratori esposti ad amine aromatiche nella manifattura di vernici, il cui utilizzo è stato posto sotto controllo e ridotto dalla metà degli anni '50. Eccessi di rischio sono stati riportati anche per altre occupazioni, inclusi i lavoratori della gomma, alluminio, pellami e autotrasportatori, sebbene la quantificazione di questi rischi resti tuttora indefinita (Silverman et al., 1996; Negri et al., 2001).

Negli ultimi decenni, il controllo di cancerogeni occupazionali ha contribuito alla recente diminuzione nella mortalità per tumori della vescica, soprattutto negli uomini. Un recente studio ha stimato che la proporzione di tumori della vescica attribuibile a fattori occupazionali in Europa Occidentale sia di circa 5-10% (Kogevinas et al., 2003).

Consumo di liquidi ed origine delle acque

Un elevato consumo di liquidi diluisce i metaboliti nelle urine ed aumenta la frequenza della minzione, riducendo di conseguenza il contatto dei cancerogeni con l'epitelio vescicale. L'apparente protezione è simile per l'acqua e per altre bevande, ma i dati disponibili non sono concordanti, forse anche per la difficoltà di misurare il consumo globale di liquidi (Altieri et al., 2003).

Anche la natura dell'acqua bevuta può essere rilevante; alcuni studi sembrerebbero riportare un eccesso di rischio per le acque clorizzate (IARC, 2004b; Villanueva et al., 2004), mentre è noto che acque contaminate da arsenico in alcune regioni dell'Asia e dell'America del Sud e del Centro sono associate ad un elevato rischio dei tumori della vescica e anche di numerose altre neoplasie (IARC, 2004b).

Caffè

Non vi è evidenza di un effetto cancerogeno del caffè o della caffeina in animali da esperimento. Nell'uomo, tuttavia, la potenziale associazione tra caffè e rischio di tumore della vescica è dibattuta da oltre 30 anni e sull'argomento sono stati pubblicati più di 30 studi epidemiologici.

Nel complesso, questi studi consentono oggi di escludere una rilevante associazione tra caffè e tumore della vescica, anche se un'associazione modesta resta aperta a discussione, pur in assenza di una relazione dose-rischio. Non è chiaro, inoltre, se questa associazione sia reale o piuttosto dovuta a confondimento residuo da fumo di sigarette, poiché i consumi di caffè e di tabacco sono direttamente correlati (Negri et al., 2001).

Dolcificanti artificiali

La saccarina a dosi elevate è cancerogena nei roditori; un notevole allarme sulla questione fu sollevato negli anni '70.

Nell'uomo, tuttavia, l'insieme delle evidenze epidemiologiche disponibili consente oggi di escludere ogni associazione tra saccarina o altri dolcificanti artificiali e tumore della vescica. Di conseguenza, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha riclassificato la saccarina spostandola dal gruppo 2B (possibilmente cancerogeno per l'uomo) al Gruppo 3 (non classificabile come cancerogeno nell'uomo, IARC, 1999).

Dieta

Diversi componenti degli alimenti e loro metaboliti sono eliminati con le urine e di conseguenza un loro ruolo nella carcinogenesi vescicale è verosimile anche se non dimostrato.

La maggior parte degli studi hanno riportato una relazione inversa tra consumo di frutta e verdura e rischio di tumore della vescica per un possibile effetto positivo di antiossidanti, quali vitamina C, E e carotenoidi, anche se le inferenze a riguardo restano incerte (La Vecchia e Negri, 1996).

Una meta-analisi su dieta e rischio di tumore della vescica (Steinmaus et al., 2000) ha stimato un rischio relativo (RR) di 0.7 per elevati consumi di vegetali, di 0.8 per la frutta, e di 1.4 per i grassi. Non è comunque possibile oggi definire con chiarezza una dieta a basso rischio per tumore della vescica.

Infestazioni ed altre patologie urinarie

Il tumore della vescica è molto frequente in Egitto ed in altre regioni ad elevata prevalenza di infestazioni da *Schistosoma haematobium*, responsabile di una flogosi cronica vescicale. Le neoplasie squamocellulari sono frequenti in queste aree (Bedwani et al., 1998).

Anche le cistiti croniche, quelle aspecifiche ricorrenti e la calcolosi urinaria sono state correlate a un rischio circa doppio di tumore della vescica. Tuttavia, la precisa quantificazione di questi fattori di rischio resta incerta, anche per gli errori dovuti ad un accurato riscontro di patologie urinarie nei pazienti (Negri et al., 2001).

Farmaci

L'associazione tra frequente consumo di fenacetina e rischio di tumore della vescica ha condotto all'eliminazione di questo analgesico. Un altro farmaco associato al rischio di tumore della vescica è l'antitumorale ciclofosfamide, mentre resta non definita l'associazione con il paracetamolo (Silverman et al., 1996; Negri et al., 2001).

Coloranti per capelli

L'associazione tra coloranti per capelli e rischio di carcinoma della vescica è stata ipotizzata in numerosi studi, sia di coorte che caso-controllo, per un totale di oltre 5.000 casi, ma il RR globale rimane compreso tra 1.0 e 1.1 per le utilizzatrici di coloranti rispetto alle non utilizzatrici, sebbene rischi aumentati siano stati riportati, non

concordemente, in alcuni sottogruppi (Gago-Dominguez et al., 2001; 2003; La Vecchia et al., 2001; Andrew et al., 2004).

La professione di parrucchiere o barbiere era stata associata ad aumentato rischio di tumore della vescica in passato (Czene et al., 2003), sebbene non fossero note le esposizioni rilevanti. E' possibile che l'aumentato rischio fosse dovuto a differenze nel fumo o in altre abitudini di vita nei parrucchieri e barbieri rispetto alla popolazione generale (La Vecchia et al., 2001).

Storia familiare

I familiari di primo grado di pazienti con tumori della vescica hanno un rischio circa doppio di sviluppare a loro volta un cancro della vescica, il rischio appare più elevato in giovane età (Negri et al., 2001).

Biomarcatori di suscettibilità

Per esercitare il loro effetto cancerogeno, le amine aromatiche richiedono un'attivazione a specie reattive, che si legano al DNA. Questa attivazione è effettuata da alcuni enzimi codificati da geni, i cui polimorfismi nella popolazione implicano una diversa suscettibilità genetica individuale. In particolare, la N-acetiltransferasi (NAT) è un enzima implicato nella detossificazione delle amine aromatiche. Il gene NAT-2 è polimorfico e circa il 50% della popolazione caucasica è acetilatore lento ossia ha ridotta attività di questo enzima ed è quindi a rischio elevato, di circa il 40%, di sviluppare il tumore della vescica (Vineis et al., 2001).

Più incerto è il ruolo della glutatione-S-transferasi M1 (GSTM1), anch'essa coinvolta nella detossificazione di diversi cancerogeni, anche se è possibile che individui con un allele non funzionante della GSTM1 abbiano un rischio elevato di carcinoma della vescica (Engel et al., 2002).

Il tumore della vescica è comunque oggi la neoplasia per la quale sono meglio comprese e quantificate le interazioni gene-ambiente nel processo di carcinogenesi e quindi, costituisce un esempio dell'importanza dell'epidemiologia molecolare e genetica per la quantificazione dei rischi e la prevenzione.

Tabella 1 Fattori di rischio/protezione per il tumore della vescica

Fattore di rischio/protezione	Effetto sul rischio	Carcinogeno/meccanismo di cancerogenesi	Valutazione dell'evidenza di associazione
Tabacco	diretto	Amine aromatiche e altri cancerogeni (idrocarburi policiclici aromatici, catrame)	Sicura
Occupazione Produzione di amine aromatiche, tinture e vernici, verniciatura; industria della gomma; del pellame, dell'alluminio, altro Camionisti ed altri autisti	diretto	Amine aromatiche e altri cancerogeni chimici	Sicura per esposizione ad amine aromatiche, possibile/probabile per altri
	diretto	Scarichi diesel o ridotta frequenza di svuotamento della vescica	Possibile
Assunzione con la dieta liquidi	inverso	Diluzione dei carcinogeni/Aumento della frequenza di svuotamento	Inadeguata
nell'acqua arsenico prodotti della disinfezione	diretto		Sicura Possibile
Caffè	diretto	Metaboliti cancerogeni nelle urine	Controversa
Dolcificanti artificiali	diretto	Non definita negli umani	Inadeguata
Frutta e vegetali	inverso	Proprietà antiossidanti (od altre proprietà) di vitamine, minerali e altri composti	Possibile

Tabella 1 *continua...*

Fattore di rischio/protezione	Effetto sul rischio	Carcinogeno/meccanismo di cancerogenesi	Valutazione dell'evidenza di associazione
Malattie dell'apparato urinario <i>Schistosoma haematobium</i> Cistite cronica inveterata Altre infezioni del tratto urinario Leucoplachia	diretto	Infiammazione cronica/alterazioni del metabolismo	Sicura Possibile
Farmaci Fenacetina Ciclofosfamide Acetaminofene Fenobarbital	diretto diretto diretto inverso		Sicura Sicura Controversa Possibile
Familiarità per tumore della vescica	diretto	Predisposizione genetica	Probabile
Polimorfismi di geni coinvolti nella detossificazione delle amine aromatiche (NAT1/NAT2, GSTM1)	Per NAT2 diretto se acetilatore lento; inverso se GSTM1 deleto	Detossificazione inefficiente delle amine aromatiche e conseguente aumento della produzione di metaboliti cancerogeni	Probabile

Bibliografia

- Altieri A, La Vecchia C, Negri E. Fluid intake and risk of bladder and other cancers. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:S59-S68
- Andrew AS, Schned AR, Heaney JA, Karagas MR. Bladder cancer risk and personal hair dye use. *Int J Cancer* 2004; 109:581-6
- Bedwani R, El-Khwsy F, La Vecchia C, Boffetta P, Levi F. Descriptive epidemiology of bladder cancer in Egypt. *Int J Cancer* 1993; 55:351-2
- Bedwani R, Renganathan E, El-Khwsy F, Braga C, Abu Seif HH, Abul Azm T, Zaki A, Franceschi S, Boffetta P, La Vecchia C. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 1998; 77:1186-9
- Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer* 2003; 105:108-12
- Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, Garcia-Closas M, Marcus PM, Lan Q, Boffetta P, Vineis P, Autrup H, Bell DA, Branch RA, Brockmoller J, Daly AK, Heckbert SR, Kalina I, Kang D, Katoh T, Lafuente A, Lin HJ, Romkes M, Taylor JA, Rothman N. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 156:95-109
- Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan J-M, Yu MC, Ross RK. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91:575-9
- Gago-Dominguez M, Bell DA, Watson MA, Yuan JM, Castelao JE, Hein DW, Chan KK, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC. Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis* 2003; 24:483-9
- Hankey BF, Edwards BK, Ries LA, Percy CL, Shambaugh E. Problems in cancer surveillance: delineating in situ and invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:384-5
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents, and some other substances; *International Agency for Research on Cancer, Lyon 1999, vol. 73*
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, Tobacco smoke

and involuntary smoking; *International Agency for Research on Cancer, Lyon 2004a. vol. 83*

- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, vol. 84; Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic *International Agency for Research on Cancer, Lyon 2004b*
- La Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:95-100
- La Vecchia C, Tavani A. Hair dyes and bladder cancer: an update. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:205-8
- Levi F, Lucchini F, Boyle P, Negri E, La Vecchia C. Cancer incidence and mortality in Europe, 1988-92. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3:295-373
- Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. *Int J Cancer* 2004; 110:155-69
- Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:7-14
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-6
- Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS. Bladder Cancer. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. (eds Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr.); *Oxford University Press, New York, 1996; pp. 1156-79*
- Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000; 151:693-702
- Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, Jaakkola JJ, King WD, Lynch CF, Porru S, Kogevinas M. Disinfection by products and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology* 2004; 15:357-67
- Vineis P, Marinelli D, Autrup H, Brockmoller J, Cascorbi I, Daly AK, Golka K, Okkels H, Risch A, Rothman N, Sim E, Taioli E. Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1249-52

2.0 ANATOMIA PATOLOGICA

I carcinomi papillari uroteliali rappresentano il 90% circa di tutti i carcinomi vescicali.

L'uso del termine carcinoma *transizionale* viene oggi scoraggiato, perché non specifico, dal momento che carcinomi transizionali sono anche alcuni istotipi delle cavità paranasali e dell'ovaio. Viene quindi preferito il termine di neoplasia uroteliale, il cui sinonimo è urotelioma. Tuttavia l'acronimo TCC (*Transitional Cell Carcinoma*) è ancora largamente utilizzato. D'altra parte, nel lessico clinico anche il termine carcinoma *superficiale* va meglio specificato, poiché sottende quadri assai diversi da un punto di vista prognostico, dal Ta a basso grado al T1 ad alto grado al carcinoma *in situ* (Vedi classificazione TNM, cap 5).

2.1 Grading. Classificazione istologica delle neoplasie vescicali

Il grado di queste neoplasie rappresenta da oltre 30 anni argomento di dibattito serrato, in ragione della scarsa riproducibilità delle classificazioni adottate. La non completa adeguatezza delle classificazioni morfologiche discende dalla natura microscopica dell'urotelio neoplastico, privo di bruschi salti differenziativi.

Del resto, l'importanza di un grado ben definito non si può sottovalutare alla luce del suo stretto rapporto con lo stadio, come documentato dai lavori retrospettivi dell'epoca precedente alla terapia con BCG, quando alla TUR diagnostica seguiva spesso la cistectomia (Cheng et al., 2000a).

Il dibattito diagnostico nell'ambito del grado, protrattosi fino ad oggi nonostante il contributo della biologia molecolare, si incentra soprattutto sulle neoplasie uroteliali papillari con scarsissime atipie cito-istologiche. I sostenitori della benignità di tali lesioni hanno argomentato circa l'identità morfologica di nuove lesioni (cosiddette recidive) che si sviluppano dopo l'asportazione della prima, mentre i sostenitori della malignità sottolineano i risultati di quei lavori che indicano, sia pure in una percentuale scarsa di casi, una progressione in grado e/o stadio delle cosiddette recidive (Murphy, 1997). In questo contesto il termine "recidiva" viene in realtà comunemente adoperato in modo improprio poiché, nella maggior parte dei casi, le neoplasie che si manifestano durante il follow-up cistoscopico dopo la resezione endoscopica si

manifestano in sedi diverse da quella iniziale e rappresentano *new occurrences* anziché *recurrences*.

Se è indubbio il fatto che tali lesioni papillari sono dotate di scarso potenziale aggressivo e che vengono con facilità asportate integralmente dall'urologo, è d'altra parte certo che spesso esse sono per lo meno *guilty by association*.

In conclusione, il carattere assai sfumato delle loro atipie suggerisce l'adozione di un termine che non allarmi troppo il paziente senza tuttavia trascurare un adeguato follow-up. Il termine adottato dalla Classificazione WHO 2004 per identificare queste lesioni a bassissimo grado è neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità.

Nel 2004 è stata ufficializzata la nuova classificazione WHO delle neoplasie vescicali (Eble et al., 2004) che integra, con modificazioni e semplificazioni, le precedenti classificazioni e proposte di gradazione (Bergqvist *mod. by* Malstrom 1987; ISUP/WHO 1998; WHO 1999). Il suo avvento rinnova i concetti esposti nella classificazione WHO 1973 (Mostofi et al., 1973), che è tuttavia ancora assai diffusa ed utilizzata. La classificazione WHO 1973 si basa su criteri morfologici, non del tutto soddisfacenti e la sua riproducibilità è modesta, laddove la classificazione WHO 2004 appare più chiara, benché il livello di riproducibilità sia ancora da verificare.

Papilloma uroteliale

In accordo con la classificazione WHO 2004 e per quanto riportato in introduzione, le lesioni papillari uroteliali benigne vere (papillomi) sono assai rare. La diagnosi di papilloma uroteliale andrebbe limitata a lesioni singole, soprattutto in pazienti giovani e con urotelio istologicamente normale “montato” su architetture frondose senza fusione delle papille. In queste lesioni, l'espressione di citocheratina 20 è limitata al solo strato superficiale (cellule ad ombrello).

Viceversa, il riscontro di un papilloma invertito (anch'esso assai raro e singolo ed interessante di solito le sedi trigonali/peri-meatali) è possibile anche in pazienti anziani. Quest'ultimo è composto da cordoni/isolotti di urotelio normale invaginati all'interno della lamina propria, senza vera infiltrazione.

E' evidente come la diagnosi di papilloma e papilloma invertito debbano essere formulate con estrema cautela.

***Neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale maligno
(PUN-LMP, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)***

Le pareti posteriori e laterali in prossimità degli sbocchi ureterali sono le sedi di più frequente insorgenza di una lesione frondosa piccola, singola o talora multipla. Spesso, la citologia urinaria è negativa. Istologicamente, papille sottili e non fuse mostrano scarsissime atipie citologiche. La PUN-LMP assomiglia ai papillomi, rispetto ai quali mostra un aumento del numero di strati, nuclei lievemente aumentati e lievissima anisometria nucleare con preservazione di ordine, polarità e cellule ad ombrello.

***Carcinoma uroteliale papillare (non invasivo) a basso grado
(LG-PUC, low grade- papillary urothelial carcinoma)***

L'apparenza endoscopica e le localizzazioni sono simili alla PUN-LMP. Istologicamente le fronde papillari, che preservano un'architettura ordinata, sono spesso fuse e mostrano atipie citoarchiteturali in termini di lievi perdite di polarità ed anisometrie nucleari. Le mitosi sono scarse e prevalentemente basali.

***Carcinoma uroteliale papillare (non invasivo) ad alto grado
(HG-PUC, high grade-papillary urothelial carcinoma)***

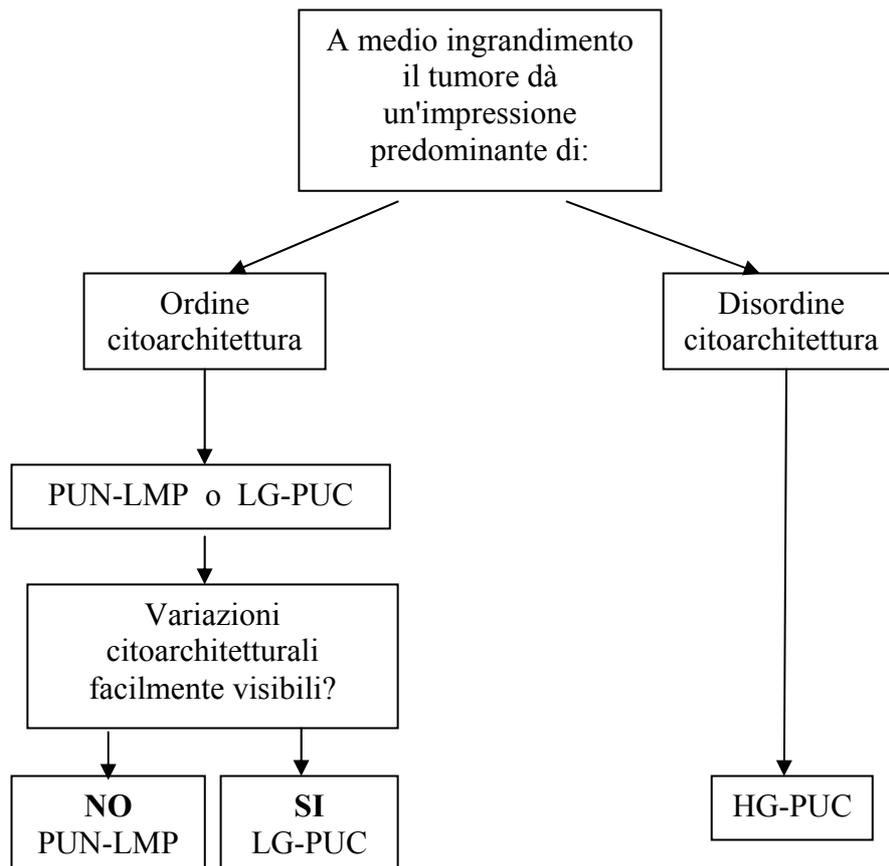
Lesioni singole o multiple, papillari o nodulari/sessili, che si esprimono con ematuria macro/microscopica. Istologicamente dominato da un aspetto di disordine architetturale visibile già a basso ingrandimento, l'HG-PUC mostra frequente fusione di papille ed una composizione cellulare caratterizzata da perdite di polarità nucleari, anisometrie, eterocromatina e/o nucleoli evidenti. Talora sono presenti campi di vera e propria anaplasia. Le mitosi sono frequenti e la "scoesione" cellulare è marcata, con grande variabilità nel numero di strati.

L'HG-PUC può mostrare focolai di infiltrazione, più frequentemente che il LG-PUC.

Citocheratina 20, p53 e p63 hanno un'espressione maggiore che nel LG-PUC e la lesione è spesso aneuploide.

Nota: la classificazione WHO 2004 contrappone i carcinomi papillari non invasivi ai carcinomi infiltranti, in virtù della maggiore instabilità genetica delle forme invasive. In realtà, i carcinomi uroteliali papillari ad alto grado e talora anche i carcinomi uroteliali a basso grado possono

avere focolai di infiltrazione, che vanno ricercati accuratamente dall'anatomo patologo. D'altra parte, i carcinomi pT1 hanno aspetti papillari di superficie e vestigia papillari sono presenti spesso anche nei carcinomi pT2-pT4. Pertanto, nella classificazione il termine non invasivo è stato posto in parentesi. Del resto, in funzione del grado citologico, le neoplasie non invasive papillari possono condividere aspetti fenotipici e genetici con le neoplasie infiltranti (AFIP, 2004). Nell'approccio diagnostico quotidiano al microscopio, si rivela utile utilizzare uno schema mentale come il seguente, proposto come ausilio pratico e allo scopo di incrementare la riproducibilità diagnostica.



2.2 Storia naturale delle neoplasie papillari uroteliali

Mentre la recidiva di un papilloma vero è un evento assai raro, le PUN-LMP possono recidivare fino al 35% e 47% in talune serie (Eble et al., 2004). Tuttavia, c'è un buon accordo tra gli Autori sul fatto che, a differenza dei LG-PUC, le recidive dei PUN-LMP non siano associate a progressione in grado o stadio (Holmang et al., 2001). Pertanto, la prognosi delle PUN-LMP è eccellente. Diversa è l'attesa di fronte ad una diagnosi di LG-PUC. Infatti, i carcinomi a basso grado recidivano in più della metà dei casi e queste recidive possono associarsi a progressione in stadio e/o grado, portando in una minoranza di casi (< del 5%) a morte per malattia (Eble et al., 2004). Purtroppo, diverso è il caso dei HG-PUC, responsabili della gran parte della mortalità cancro-specifica del carcinoma della vescica.

Nota: Ogni classificazione nasce in un certa epoca e non ha “date di scadenza”. A dispetto dell'avvento di una classificazione che ha accolto, modificandole, quelle precedenti, taluni Servizi di Anatomia Patologica e di urologia reputano tuttora soddisfacente l'adozione esclusiva della classificazione “storica” del 1973 o, più semplicemente, temono che il nuovo “linguaggio” possa ingenerare equivoci nella comunicazione tra specialisti.

Pertanto, molte istituzioni hanno adottato la prassi di utilizzare entrambe le classificazioni (WHO 1973; 2004), allo scopo di facilitare la transizione tra i 2 sistemi. Tale scelta appare ragionevole, purché si sia consapevoli che non esistono tabelle di conversione tra una classificazione e l'altra, poiché ciascuna adotta determinati requisiti morfologici. Pertanto non bisogna operare improprie traduzioni semantiche, ma considerare come illustrato dallo schema sottostante le possibili corrispondenze (Bostwick et al., 2002).

1973 WHO	2004 WHO
Papilloma	Papilloma
Grado 1	PUNLMP
Grado 2	Basso Grado
Grado 3	Alto Grado

(Lopez-Beltran e Montironi, 2004)

2.3 Carcinoma uroteliale *in situ* (Tis) e displasia

La displasia uroteliale rappresenta una lesione piana dell'urotelio; quando essa è secondaria, cioè associata/preceduta da neoplasie papillari uroteliali (TCC), comporta un maggior rischio di progressione di quest'ultime. Meno noto è il comportamento della displasia primaria e cioè displasia *de novo*, non associata a TCC, anche se è documentata la possibilità di evoluzione in carcinoma *in situ* (Tis) e in carcinomi invasivi in pazienti non trattati (Cheng et al., 1999a).

Istologicamente la displasia uroteliale piana è caratterizzata da ipercromasia, affollamento nucleare, anisonucleosi con nuclei fino a 2-3 volte le dimensioni di un linfocita in assenza di flogosi intensa, coesione istologica mantenuta, perdita parziale di cellule ad ombrello e frequente espressione di citocheratina 20. L'applicazione di un grado alla displasia uroteliale è oggi scoraggiato, perché dotato di scarsa riproducibilità (Eble et al., 2004).

Non sempre agevole è la distinzione tra displasia e “atipia di incerto significato”, entità riportata in tutte le più recenti classificazioni.

Quest'ultima rappresenta in realtà una semplice categoria descrittiva per casi in cui l'atipia, pur essendo sproporzionata rispetto alla flogosi presente, non offre ancora tutti i criteri citoarchitetturali della displasia.

Il carcinoma uroteliale *in situ* (Tis) rappresenta una forma piana di neoplasia uroteliale, non invasiva, ma già integralmente trasformata in senso maligno. L'evoluzione probabile del Tis è il carcinoma uroteliale infiltrante T1 e T2-T4 e sue varianti istologiche qui di seguito elencate, mentre possibile precursore del Tis è la displasia piana. Il Tis e la displasia si possono ovviamente associare anche a varianti di carcinomi uroteliali invasivi, quali i carcinomi uroteliali con metaplasia adenocarcinomatosa o squamosa, i carcinomi linfoepiteliali, i micropapillari invasivi, i carcinomi uroteliali con cellule osteoclastiche, plasmocitoidi, produttori β HCG o con componente a piccole cellule. Viceversa, i carcinomi squamosi puri e gli adenocarcinomi puri possono essere preceduti rispettivamente da metaplasie squamose o ghiandolari e gli adenocarcinomi da adenomi villosi o residui uracali.

L'identificazione di Tis/displasia avviene solitamente mediante biopsie “a freddo” eseguite *random* su aree di vescica normale/eritematosa di pazienti portatori di neoplasie papillari sottoposte a TURV.

Il Tis, la cui diagnosi è dotata di un livello di riproducibilità interosservatore assai superiore alla displasia, è anch'esso (oltre il 90% dei casi) associato a TCC invasivo e non invasivo di cui è un marcatore

di progressione ed è per lo più multifocale. Il Tis primario (non associato a TCC) è raro, di solito insorge in pazienti aventi età superiore a 50 anni ed è clinicamente espresso da disuria, piuria sterile e nicturia e talora *urge-incontinence* (nel 25% dei casi è tuttavia asintomatico).

Istologicamente, il Tis è caratterizzato da una lesione piana composta da nuclei di solito 4-5 volte più grandi di un linfocita, sostituendo integralmente o parzialmente l'urotelio normale (Milord et al., 2001). E' importante essere in possesso di un'anamnesi attenta del paziente al momento della diagnosi di lesioni vescicali di questo tipo, poiché la radioterapia od alcuni chemioterapici possono indurre atipie reattive sull'urotelio, che simulano da vicino il Tis. Esistono talune varianti morfologiche del Tis (grandi cellule, piccole cellule, *pemphigous like*, pagetoide, disepitelizzante o *clinging*) (Lopez-Beltran et al., 2001a), ma non è importante farne menzione in diagnosi, dal momento che ad oggi non vi sono prove che tali varianti comportino correlazioni cliniche specifiche. Tuttavia, è importante esserne avvertiti, soprattutto per le possibili insidie che varianti a cellule di piccola taglia possono offrire per la citologia urinaria. Recentemente è stata descritta l'entità adenocarcinoma *in situ* (Chan et al., 2001), che si associa per lo più a carcinomi infiltranti di tipo uroteliale e che sembra pertanto soprattutto un fenomeno differenziativo legato alla plasticità dell'urotelio.

La letteratura presenta Ki-67, p53 e citocheratina 20 come possibili marcatori "oggettivi" di displasia/Tis, di ausilio diagnostico. In effetti questi marcatori sono significativamente espressi nella trasformazione neoplastica, anche se l'espressione elevata di citocheratina 20 in displasia/Tis riguarda il 70% circa dei casi (Mallofré et al., 2003). La presenza di un Tis vescicale comporta, rispetto ad altri carcinomi uroteliali, anche di tipo invasivo, un rischio triplicato di simultanea o successiva comparsa di Tis nelle vie urinarie superiori, mentre in uretra il rischio appare aumentato fino a 7 volte (Witjes et al., 2003). La compresenza di Tis in vescica, ureteri, pelvi renale, uretra, come le segnalazioni di Tis in diverticoli e neovesciche intestinali, chiamano in causa fenomeni di *seeding* (cioè disseminazione ed impianto di cellule neoplastiche) e multifocalità vera.

I criteri di definizione della microinfiltrazione del Tis sono divenuti viepiù restrittivi nel corso degli anni, essendo passati da una soglia di 2-5 mm, mutuata dal carcinoma della cervice uterina, a 2 mm dalla membrana basale ed infine ad una soglia numerica di 20 cellule al di sotto della membrana basale (Lopez-Beltran et al., 2001a). In realtà, le correlazioni cliniche per tali valori morfologici scarseggiano, benché

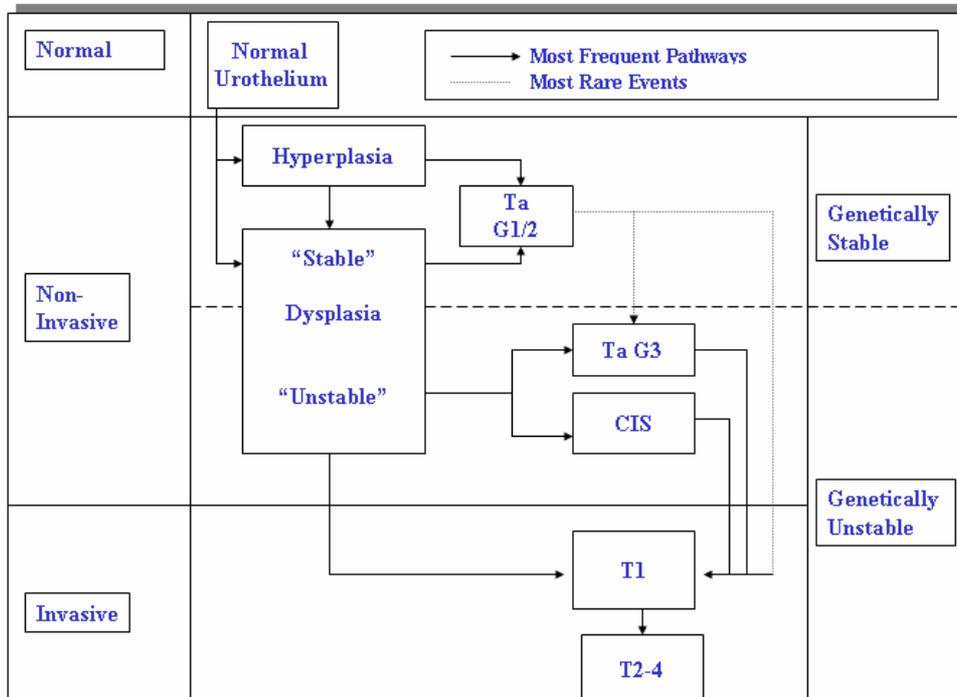
appaia ragionevole che nel *range* 0-1,5 mm accadano eventi clinicamente rilevanti (Lopez-Beltran et al., 2003).

Parte degli studi sulla prognosi del Tis appare condizionata dal fatto che le casistiche includono pazienti portatori anche di precedenti neoplasie papillari. In termini generali, limitatamente al Tis puro si può asserire che quando il Tis è la malattia d'esordio ed è unifocale, la prognosi appare generalmente favorevole. Viceversa il Tis multifocale, che non risponda alla terapia topica o sia esteso ai dotti prostatici ha un comportamento aggressivo (AFIP 2004).

Dagli ultimi studi apparsi in letteratura le alterazioni di p53/p21 sembrano svolgere un ruolo prognostico, predittivo di recidiva e progressione (Shariat et al., 2004) anche se i risultati fino ad ora ottenuti sono ancora controversi e non definitivi e sono quindi necessari opportuni studi di conferma (vedi capitolo 3).

Modello ipotetico di sviluppo e progressione del carcinoma vescicale ideato sulla base delle evidenze biomolecolari più recenti (Lopez-Beltran e Montironi, 2004).

Nota: CIS = Tis



2.4 Carcinomi uroteliali invasivi

Come anticipato, nonostante la separazione apparentemente netta introdotta dalla classificazione WHO 2004 tra lesioni “invasive” e “non invasive”, è indiscutibile che una certa quota di lesioni papillari, solitamente ad alto grado, attraverso l’acquisizione di instabilità e di nuove alterazioni genetiche possa divenire invasiva. Queste lesioni saranno graduate sulla base delle indicazioni prima fornite per tutte le lesioni papillari, ma richiederanno particolare attenzione nella valutazione delle caratteristiche e della profondità di invasione.

In particolare, in questi casi di lesioni papillari “con invasione”, il problema riguarderà principalmente l’invasione del connettivo sottoepiteliale.

Diversamente dai carcinomi papillari Ta o T1, nel caso di carcinomi uroteliali manifestamente invasivi (infiltranti la tonaca muscolare o detrusore) la rilevanza clinica del grado si ridimensiona a favore di quella dello stadio riducendosi alle sole categorie a basso e ad alto grado, in funzione dell’anaplasia nucleare e delle anomalie architetturali (Epstein et al., 1998). Il patologo dovrà dunque concentrare la propria attenzione sulla valutazione della profondità e delle caratteristiche dell’invasione e dovrà porre molta cura nell’identificare possibili varianti, alcune delle quali correlate con importanti conseguenze cliniche, terapeutiche e prognostiche.

2.5 Profondità di invasione

Invasione dello stroma sottoepiteliale (T1)

Il *chorion* presenta nella parete vescicale caratteristiche peculiari rispetto ad altri visceri cavi come per esempio l’intestino. In particolare, la *muscularis mucosae*, la cui esistenza nell’uomo è stata messa in dubbio sino agli inizi degli anni ‘80 (Dixon et al., 1983) nella vescica avrebbe principalmente la funzione di facilitare lo scorrimento della mucosa durante la replezione e lo svuotamento della vescica e per questo essa ha decorso discontinuo, presenta spessore assai irregolare e manca completamente in alcuni tratti di parete, con marcate differenze tra singoli individui.

Questa peculiare disposizione della *muscularis mucosae* fa sì che, diversamente da quanto avviene per altri organi, sia talora difficile una sicura distinzione tra tonaca propria e connettivo sottoepiteliale.

Tuttavia, lo spessore del connettivo sottoepiteliale è molto ampio e l'infiltrazione neoplastica in questa tonaca può corrispondere a situazioni assai eterogenee, dalla microinvasione di poche cellule oltre il profilo basale o nel solo asse papillare sino ad invasioni estese e profonde che talora potrebbero avere già raggiunto il detrusore senza che ve ne sia, sul preparato, prova certa.

Quindi, una diagnosi accurata della profondità di invasione è essenziale anche perché lesioni, soprattutto papillari, di stadio T1 sono spesso responsive a terapia endovesicale con BGC. Mentre si è già detto dei criteri e della definizione di invasione per il carcinoma *in situ*, nelle lesioni papillari si dovrà porre particolare attenzione a non considerare invasioni sezioni tangenziali sulla base di strutture papillari, aspetti di crescita endofitica come nelle lesioni invertite e “trasporti” non rari in preparati istologici di lesioni alquanto friabili e, al contrario, a non sottovalutare piccoli aggregati o cellule isolate spesso difficili da osservare. La difficoltà è accresciuta dalle caratteristiche proprie dei campioni da resezione endoscopica (i più frequenti per questi tumori), per i quali un corretto orientamento è arduo da ottenere.

Tuttavia, ignorando grossi nidi cellulari ben delimitati (si tratta quasi sempre di basi papillari in sezione tangenziale), si potrà porre attenzione a piccoli nidi non o mal delimitati, ad irregolarità del contorno alla base di papille con “sgocciolamento” di cellule oltre un'interruzione del profilo basale. Una colorazione immunoistochimica con anticorpi per un *pool* di citocheratine potrà svelare elementi dispersi o piccoli gruppi morfologicamente incerti nel *chorion* e sarà d'aiuto in casi con marcato offuscamento flogistico. Per l'invasione degli assi papillari valgono le stesse regole, ma con difficoltà maggiori nelle lesioni molto ramificate, dove è più facile osservare basi papillari sezionate tangenzialmente e simulanti vera invasione (Algaba et al., 1996).

Criterio empirico quanto efficace suggerisce di dubitare, sino a prova indiscutibile, di invasione da parte di lesione a basso grado e cercare a lungo, anche con sezioni multiple, l'invasione da parte di lesione di alto grado a prima vista non invasiva.

Il tentativo di sottoclassificare lo stadio T1 in due sottogruppi ha impegnato molti autori (Younes et al., 1990), che hanno utilizzato differenti *landmarks* anatomici con differenti risultati. Una suddivisione sulla base del raggiungimento o meno della *muscularis mucosae* ha fornito i risultati migliori ed è probabilmente la più precisa delle valutazioni di profondità (nel *chorion*), ma è valutabile solo in una percentuale di casi tra il 25-60%, secondo i diversi autori. Più facilmente

realizzabile, ma meno preciso, il metodo che utilizza come limite, oltre alla *muscularis mucosae*, la sede di vasi sanguiferi a parete spessa, ben evidenti che occupano un livello all'incirca corrispondente a quello della *muscularis mucosae*. Altri autori (Cheng et al., 1999b) hanno valutato la profondità d'invasione in mm (inferiore o superiore 1,5 mm).

Molti di questi metodi hanno mostrato una correlazione con la prognosi in termini di sopravvivenza libera da malattia o globale, quindi un'indicazione della profondità di invasione nello stroma sottoepiteliale dovrebbe essere fornita dal patologo nel suo referto (Lopez-Beltran et al., 2003). La presenza nel campione di fasci muscolari indenni sicuramente pertinenti al detrusore dovrebbe essere segnalata.

Per le valutazioni di stadio (quale che sia) è raccomandabile l'utilizzo della categoria T nel caso di giudizio basato su biopsie o campioni parziali e della categoria pT nel caso di giudizio formulato mediante esane di pezzi chirurgici.

Invasione del detrusore vescicale (T2)

Se il prelievo è adeguato, la diagnosi raramente comporta difficoltà particolari anche in campioni da TURB. Situazioni rischiose possono incontrarsi quando fasci della *muscularis mucosae* hanno spessore rilevante, specie in un contesto molto offuscato da invasione neoplastica e/o da flogosi e in casi di intensa reazione desmosplastica all'invasione, quando la tonaca muscolare può essere distinta con difficoltà da tale stroma reattivo. In questo caso ci si potrà aiutare con la presenza di quei vasi sanguiferi a parete spessa già citati ed eventualmente con colorazioni immunohistochimiche per *pool* di anticorpi anti-citocheratine ed anticorpi anti-actina.

Questa diagnosi deve essere però valutata con attenzione: in molte istituzioni italiane ed estere è a questo punto che viene deciso l'abbandono dell'atteggiamento conservativo a favore della chirurgia radicale.

La distinzione tra muscolare superficiale e profonda viene usualmente riservata alla valutazione del pezzo operatorio di cistectomia radicale, mentre su campioni da TURB ci si limiterà ad indicare lo stadio come non inferiore a T2.

Particolare attenzione da parte sia dell'urologo che del patologo sarà posta nella valutazione dell'invasione muscolare nel diverticolo vescicale. Com'è noto, il fondo del diverticolo è per definizione privo di tonaca muscolare, che invece è solitamente ipertrofica nel colletto

diverticolare: per questo, l'urologo dovrà inviare separatamente i prelievi dal colletto e dal fondo del diverticolo ed il patologo dovrà dare risposte chiaramente separate, con attenta valutazione di entrambi i campioni. Infatti, mentre un'invasione anche nella muscolare del colletto diverticolare può talora essere trattabile con chirurgia parziale, (Golijanin et al., 2003) il superamento dello stroma sottoepiteliale nel fondo diverticolare corrisponde già ad una estensione extra-vescicale e potrebbe già richiedere una chirurgia demolitiva.

Invasione del connettivo adiposo perivescicale (T3)

Questo giudizio è limitato alla valutazione di cistectomia radicale o parziale ed il problema non dovrebbe porsi nella valutazione di campioni da resezione trans-uretrale. Talora, tuttavia, isole di sostituzione adiposa possono essere presenti in strati superficiali: equivocarne la collocazione produrrebbe una grave sovra-stadiazione della malattia, con conseguente ricorso ad un intervento gravemente invalidante con grande e inopportuno anticipo rispetto alla reale necessità.

Per altro, la distinzione tra stadio T3a e T3b richiede l'esame macroscopico dell'organo, non eseguibile se non dopo l'exeresi chirurgica.

Invasione di organi vicini e della piccola pelvi (T4)

Se lo stadio pT3 è riscontro esclusivamente post-chirurgico, lo stadio T4 (in particolare T4a) può essere occasionalmente posto con l'esame di campioni biotici. Ci si riferisce, con rare eccezioni, ad invasione di parenchima prostatico e ciò avviene quando una lesione del collo vescicale venga resecata unitamente a frammenti prostatici o quando si scopra un'invasione prostatica da lesione vescicale nota o misconosciuta in campioni da TURP o ago-biopsia prostatica.

Se non vi è notizia preliminare di una neoplasia vescicale e dopo opportune verifiche cliniche-endoscopiche, si consideri che carcinomi uroteliali possono insorgere, sia pur di rado, anche nella prostata, specie nell'uretra prostatica. In tutti i casi il patologo dovrà valutare se l'invasione sia limitata ai dotti (secondo molti autori, lo stadio rimane quello della lesione primitiva vescicale) o sia estesa effettivamente allo stroma prostatico (stadio T4a).

Diagnosi differenziale andrà posta soprattutto con carcinomi prostatici scarsamente differenziati o con necrosi. L'utilizzo di pochi marcatori (PSA, PSAP, MMWck, CK20, CD141) è di solito sufficiente. Almeno

nell'esperienza personale, tuttavia, deve essere ricordata una situazione di grande difficoltà relativamente a quei carcinomi vescicali (uroteliali) insorti dopo radio-terapia per un cancro prostatico: in questo caso, infatti, se si tratta di lesioni poco differenziate, come spesso accade i marcatori prostatici possono essere espressi in modo debole ed incostante tanto da rendere la diagnosi differenziale assai ardua, anche perché la morfologia solitamente distintiva per le differenti atipie (Bostwick et al., 1997) qui può mostrare importanti modificazioni indotte dalla terapia.

2.6 Caratteristiche dell'invasione

Sulle caratteristiche dell'invasione non esiste una letteratura copiosa ed in particolare non esistono studi che ne documentino, su casistica adeguatamente ampia, il reale significato prognostico delle caratteristiche (Kruger et al., 2004) della invasione e della risposta stromale (Jones et al., 1997) all'invasione stessa. Anche se allo stato attuale pare trattarsi di fattore non indipendente, è interessante conoscere le diverse possibilità soprattutto a fini diagnostici, poiché alcune modalità sono di più difficile riconoscimento rispetto ad altre. Vengono usualmente distinte (Jiemenez et al., 2000) le seguenti modalità:

- a cellule singole
- a piccoli nidi irregolari
- tentacolare
- con aumento di grado nella componente invasiva
- *pushing* (modalità di invasione di tipo espansivo, più frequente nelle alte vie)

La presenza di angio-invasione (Leissner et al., 2003) invece, sicuramente significativa in senso prognostico, deve essere distinta con attenzione, eventualmente anche con una colorazione immunoistochimica per l'endotelio, da retrazioni artefattuali (Epstein et al., 1998) che spesso simulano angio-invasione. Infine, vedremo successivamente come alcune varianti presentino modalità di invasione particolari; in questo caso, la modalità di infiltrazione è utile all'identificazione della variante.

Invece, maggiore importanza clinica pare avere la risposta stromale (Algaba et al., 1996; Jiemenez et al., 2000) all'invasione, che può essere:

- assente
- desmoplastica o fibrotica

- infiammatoria
- con degenerazione mixoide dello stroma
- con reazione pseudo-sarcomatoide dello stroma
- con metaplasia cartilaginea e/o ossea

Anche in questo caso, studi controllati sul reale significato prognostico sono rari, ma viene genericamente assegnato un significato favorevole alle presentazioni con reazioni desmoplastica-fibrotica ed infiammatoria, poiché potrebbero esprimere capacità reattive dell'organismo contro il tumore. Contrastanti i dati sul significato della degenerazione mixoide dello stroma (Jiemenez et al., 2000).

2.7 Varianti di carcinoma uroteliale

Se da un lato la classificazione WHO 2004 ha in parte ridotto l'importanza della valutazione del grado nei carcinomi uroteliali infiltranti, d'altra parte ha invece enfatizzato la necessità di riconoscere correttamente alcune varianti talora associate con significative differenze nella prognosi e nella terapia. Ne riportiamo l'elenco, conservando a grandi linee lo schema proposto dal *blue-book* WHO 2004.

Carcinoma uroteliale con differenziazione squamosa

Riguarda circa 1/5 dei carcinomi uroteliali insorti in vescica ed oltre 1/3 dei carcinomi delle alte vie e la sua frequenza aumenta di concerto con grado e stadio. Questa categoria sarà assegnata a lesioni con qualsiasi estensione di differenziazione squamosa in presenza di una, sia pur minoritaria, componente uroteliale, che talora può essere limitata al solo carcinoma *in situ*. Il significato clinico di questa entità, anche se non completamente definito, sembra peggiorativo e molti autori hanno correlato questo istotipo ad una scarsa radio-chemiosensibilità. La diagnosi di carcinoma squamoso dovrebbe essere limitata ai tumori "puri", mentre una stima della percentuale delle due componenti dovrebbe essere indicata nel referto.

Carcinoma uroteliale con differenziazione ghiandolare

È meno comune rispetto alla differenziazione squamosa (6%) e la sua identificazione richiede la presenza, in un tumore uroteliale, di campi di differenziazione ghiandolare con aspetti tubulari, mucinosi, enterici e/o ad anello con castone. La diagnosi differenziale deve soprattutto

escludere da questa categoria frequenti aspetti pseudoghiandolari dovuti a necrosi o ad artefatti; la sola presenza di mucine, osservabile talora in tipici carcinomi uroteliali, non comporta di per sé la classificazione della lesione in questa categoria. Analogamente alla variante precedente, solo tumori “puri” prenderanno il nome di “adenocarcinoma”. La percentuale di componente ghiandolare andrebbe indicata nel referto. Il significato clinico è sconosciuto.

Carcinoma uroteliale “Nested Type”

E' raro (Eble et al., 1997), a netta prevalenza maschile ed altamente aggressivo, tanto da risultare fatale nel 70% dei pazienti, ad onta di un'apparenza citologica assai blanda; per questo motivo può richiedere, in biopsie superficiali, una diagnosi differenziale con situazioni benigne/iperplastiche come la prominente di nidi di von Brunn, il papilloma invertito e l'adenoma nefrogenico. Le atipie virtualmente assenti in superficie diventano spesso più prominenti nei campi profondi. Tumore che può mimare la variante *nested* è il paraganglioma, ma la diagnosi differenziale è facilitata dalla struttura vascolare del paraganglioma (rara/assente nei *nested*) ed eventualmente dalla immunocistochimica.

La diagnosi di questa variante è clinicamente molto rilevante ed impone usualmente la cistectomia radicale.

Carcinoma uroteliale variante microcistica

Rara, caratterizzata da spazi cistici rotondo-ovalari di taglia variabile, da microscopica sino a 1-2 mm, spesso a contenuto necrotico od eosinofilo amorfo.

Il significato clinico è sconosciuto, ma la lesione deve essere nota onde poterla differenziare da lesioni benigne (adenoma nefrogenico e cistite cistica) e da carcinoma uroteliali con aspetti pseudo-ghiandolari, dalle varianti *nested*, dai veri adenocarcinomi.

Carcinoma uroteliale variante micropapillare

E' una varietà aggressiva, rara, prevalente nel maschio simile al carcinoma sieroso-papillare dell'ovaia ed al carcinoma micro-papillare invasivo della mammella; spesso è associata a campi di carcinoma uroteliale classico.

A piccolo ingrandimento può simulare un tumore a basso grado, ciò soprattutto a causa di citoplasmici relativamente ampi eosinofili o chiari, ma i nuclei hanno per lo più caratteri di alto grado con nucleolo evidente. La diagnosi avviene di solito in stadio avanzato, talora con malattia già metastatica e, per quanto la neoplasia sembri limitata (specie in biopsia o TURB di piccole dimensioni) allo stroma sottoepiteliale, è opportuno richiedere una seconda biopsia della base di resezione per escludere una possibile invasione del detrusore. Nel sesso femminile, la diagnosi di carcinoma uroteliale micropapillare richiede una contestuale esclusione di neoplasia ovarica; per la diagnosi differenziale ci si può basare sulla positività di EMA (antigene epiteliale di membrana MUC-1, responsabile delle caratteristiche fissurazioni cellula-stroma mimanti fenomeni di angio-invasione), CK20, CK7, Leu-M1, CEA.

Carcinoma uroteliale variante “Lymphoepithelioma like”

E' infrequente, ma deve essere riconosciuto perché questa variante può avere buona prognosi anche per una buona chemio-sensibilità della forma pura; la morfologia non differisce sostanzialmente dal carcinoma linfoepiteliale di altre sedi; in vescica interessa solitamente la cupola o il trigono e può presentarsi puro o associato a campi di carcinoma uroteliale classico o di carcinoma squamoso. Esprime varie citocheratine, ma solo di rado CK20 ed i casi sinora descritti risultano negativi per EBV (Lopez-Beltrán et al., 2001b).

Carcinoma uroteliale variante sarcomatoide

Nella classificazione WHO 2004, la variante sarcomatoide riunisce le precedenti definizioni di carcinoma sarcomatoide e di carcino-sarcoma, con o senza elementi eterologhi e si basa su recenti acquisizioni molecolari che paiono indicare una medesima origine monoclonale sia per la componente epiteliale che per quella mesenchimale. Appare ragionevole comprendere in questa categoria anche il carcinoma uroteliale a cellule fusate precedentemente descritto (Wick et al., 1988) come già si proponeva nell'Atlante delle Forze Armate Americane nel 1994 (Murphy et al., 1994).

Gli elementi eterologhi di più comune riscontro sono di tipo osteo- e condrosarcomatoso e via via meno frequentemente, rabdo- e leiomiomasarcomatoso, lipo- ed angio-sarcomatoso; alcuni casi possono presentare componenti eterologhe di vari tipi ed un piccolo gruppo può avere rilevante stroma mixoide.

La diagnosi differenziale comprende ovviamente tutti i sarcomi citati, i carcinomi uroteliali con metaplasia (vera) osteo-cartilaginea o con reazione (pseudo)sarcomatoide dello stroma (Jones et al., 1997), i tumori maligni misti Mülleriani.

Il carcinoma sarcomatoide deve essere riconosciuto e diagnosticato correttamente soprattutto per la cattiva prognosi cui si associa (mediana di sopravvivenza pari a 17 mesi) anche correlata al frequente esordio già in fase metastatica. Le componenti eterologhe presenti dovrebbero essere citate nel referto.

Variante con cellule giganti e con differenziazione trofoblastica

Comprende grandi cellule con frequenti mostruosità nucleari (cui un tempo taluni assegnavano il grado 4) e talora con aspetti sinciziali; la varietà con cellule giganti dovrebbe essere considerata separata dalla rarissima presentazione con cellule osteoclastiche. La positività per β -HCG degli elementi giganti e sinciziali identifica la forma con differenziazione trofoblastica.

Variante a cellule chiare

Viene ricordata principalmente per la ovvia necessità di diagnosi differenziale con neoplasie a cellule chiare di altre origini, in particolare renali. I citoplasmi sono chiari per ricchezza in glicogeno; questo aspetto può essere osservato sia in lesioni papillari, sia in carcinomi *in situ*, sia, infine, in carcinomi infiltranti di alto grado.

Variante a cellule lipidiche

Forma assai rara, è caratterizzata da citoplasmi ricchi di lipidi che simulano carcinomi a cellule ad anello con castone o liposarcomi.

Variante “lymphoma-like” e plasmocitoide

Variante molto rara e per questo di morfologia insidiosa specie in piccole biopsie; se sospettata all'esame morfologico può essere facilmente confermata dall'analisi immunohistochimica.

Varianti indifferenziate

Comprendono carcinomi non altrimenti classificabili, mentre “carcinomi a piccole cellule” talora con differenziazione neuroendocrina e le già

citare forme a cellule giganti e *lymphoepithelioma-like* sono considerate oggi varianti a sé stanti.

2.8 Altre neoplasie epiteliali

Il carcinoma squamoso ed adenocarcinoma devono essere ricordati separatamente. Per entrambi è richiesta la presentazione in forma pura, poiché le forme associate a carcinoma uroteliale sono comprese tra le varianti già descritte.

Carcinoma squamoso

È frequente nelle aree di diffusione endemica della bilharziosi, ma raro nei paesi occidentali dove è spesso associato ad infiammazioni croniche, decubito di calcoli, radioterapia pelvica soprattutto per carcinomi della prostata o dell'utero. Viene di solito graduato in tre gradi, come il carcinoma squamoso di altre sedi (Faysal, 1981) e stadiato con le stesse regole valide per il carcinoma uroteliale. La forma verrucosa è tenuta separata per la possibile associazione con infezione da HPV (*Human Papilloma Virus*) e la migliore prognosi.

Adenocarcinoma

La primitività vescicale può essere affermata solo dopo esclusione, anche clinica, dei più comuni adenocarcinoma del colon, dell'endometrio o della prostata. La distinzione dal carcinoma del grosso intestino può essere ardua dal punto di vista anatomo-patologico anche se l'immunoistochimica (CK7, CK20, CD141, beta-catenina) può talora essere d'aiuto. Può presentarsi in diversi istotipi, alcuni assai rari, detti: NOS, enterico, mucinoso, a cellule ad anello con castone, a cellule chiare, epatoide, misto. Ha prognosi usualmente peggiore delle lesioni uroteliali, anche per il frequente esordio in fase avanzata. La cistite cistica, come tale, non è considerata un precursore diretto dell'adenocarcinoma. (Corica et al., 1997).
Devono essere considerati separatamente i carcinomi uracali ed i carcinomi Mulleriani.

Adenocarcinoma uracale

Può presentarsi con uno qualsiasi degli istotipi sopra elencati con una prevalenza di casi "mucinosi". Per la diagnosi è richiesta l'insorgenza

nella cupola (ma resti uracali sono stati descritti anche in altre sedi), una netta demarcazione tra tumore ed epitelio di superficie e l'esclusione di adenocarcinoma di altra sede vescicale o extra-vescicale (criteri di Johnson). Alcuni ritengono anche necessaria l'assenza di cistite cistica e la presenza di resti uracali (criteri di Wheeler-Hill). Alla stadiazione del carcinoma uracale non si presta l'applicazione del TNM/UICC poiché questa neoplasia insorge spesso in sede intra-parietale. È stato quindi proposto un differente *staging* (Sheldon et al., 1984)

- I confinato a mucosa uracale
- II invasivo ma confinato all'uraco
- III estensione locale (A muscolatura vescicale, B parete addominale, C peritoneo, D altri visceri)
- IV metastasi (A linfonodi regionali, B altre sedi)

Adenocarcinoma a cellule chiare (Mulleriano)

Usualmente colpisce le donne di età compresa tra 20 e 80 anni, ha presentazione macroscopica aspecifica e caratteristica struttura microscopica tubulo-cistica o papillare o diffusa e può essere associato con campi di carcinoma uroteliale o più di rado con adenocarcinoma NOS. Talora si osservano resti Mulleriani. La diagnosi differenziale si pone con carcinomi renali, utero-vaginali e con l'adenoma nefrogenico e, nel maschio, anche con l'adenocarcinoma prostatico. La positività immunohistochimica per CK7, CK20, CEA, CA-125, Leu-M1 e la negatività per PSA e recettori per estrogeni e progesterone sono d'aiuto nella diagnosi differenziale. La stadiazione è analoga a quella del carcinoma uroteliale. Insufficienti i dati sulla prognosi di queste lesioni, che tuttavia paiono relativamente poco aggressive.

Adenoma villoso

È raro considerarsi come condizione di rischio o precursore dell'adenocarcinoma vescicale. L'adenoma villoso è stato descritto per lo più in maschi di ogni età (30-93), più spesso anziani sia in sedi vescicali propriamente dette (cupola e trigono), sia, spesso, in resti uracali (Mazzucchelli et al., 2003), sia in uretra maschile o femminile (Assor 1978; Algaba et al., 1996; Tamboli et al., 2000). Nonostante sia stata spesso descritta una associazione con cistite cistica-ghiandolare con o senza metaplasia intestinale, è tuttora controverso se queste lesioni ne siano effettivamente precursori (Corica et al., 1997). Più sicura e meglio documentata è invece la correlazione tra adenoma

villosa ed adenocarcinoma vescicale (Cheng et al., 1999c; Seibel et al., 2002). La prognosi è eccellente nei paziente con adenoma villosa isolato e, se le dimensioni della lesione consentono la radicalità, anche la TURB è curativa.

Papilloma di epitelio pavimentoso

La metaplasia squamosa è frequente in vescica come reazione riparativa a stimoli flogistici diversi; nel trigono femminile la sua frequenza è tale da essere considerata ormai para-fisiologica; sull'epitelio pavimentoso metaplastico tuttavia possono insorgere lesioni tipiche dell'epitelio pavimentoso di altre sedi compresi quindi papillomi e carcinomi. Del carcinoma si parlerà più avanti. Il papilloma merita qui un breve accenno nonostante la sua rarità. Soprattutto dovrebbe essere distinto dal condiloma acuminato: il papilloma squamoso infatti è una lesione del tutto benigna, non presenta displasia, occorre in pazienti solitamente più anziani/e e risulta ovviamente negativo ai test di ricerca dell'HPV (Cheng et al., 2000b).

2.9 Tumori neuroendocrini

Comprendono il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule e il paraganglioma.

Presentandosi talora associato a carcinoma uroteliale *in situ*, si pensa che il **carcinoma neuroendocrino di piccole cellule** possa avere origine uroteliale ed effettivamente l'associazione con aree di carcinoma uroteliale classico si osserva nel 50% dei casi. La diagnosi di carcinoma di piccole cellule, seguendo le indicazioni WHO 2004, si pone su base morfologica, anche se la differenziazione neuroendocrina non può essere sempre dimostrata: infatti, cromogranina-A risulta espressa solo in 1/3 dei casi. Per il cancro vescicale, diversamente da quanto descritto per la prostata (Berruti et al., 2005) manca ancora una chiara correlazione tra espressione del fenotipo neuroendocrino e decorso clinico, tuttavia la prognosi è usualmente infausta e la sopravvivenza a 5 anni non supera il 10%.

Carcinoidi e carcinomi neuroendocrini ben differenziati sono assai rari nella vescica, ma possibili e descritti in letteratura.

Il **paraganglioma** deriva da elementi gangliari della parete vescicale, è molto raro e morfologicamente simile al paraganglioma insorto in altre sedi: analoga è la presentazione clinica, cui si aggiungono episodi di

macroematuria. La morfologia è quella classica del paraganglioma/feocromocitoma e la malignità certa è definita solo dalla presenza di metastasi. Sono indici di rischio età giovanile, ipertensione, la presenza di disturbi minzionali ed aspetti infiltrativi nella parete vescicale.

2.10 Neoplasie non epiteliali

Esulano dal tema della presente trattazione, ma ne deve essere ricordata la possibile evenienza anche nella parete vescicale, varie neoplasie stromali (angio-, leiomioma- rhabdomyoma- lipo- e osteosarcoma, e le rispettive controparti benigne, istiocitoma fibroso benigno e maligno, tumore fibroso solitario), nevi e melanomi ed infine linfomi soprattutto MALT-omi (linfomi di tessuto linfatico mucosa-associato).

Appendice

Le modalità di esame anatomico-patologico dei campioni vescicali non vengono trattate ora, ma l'argomento può essere approfondito con l'aiuto di due lavori citati in bibliografia (Lopez Beltran et al., 2001a; 2004).

Bibliografia

- Algaba F, Trias I, Moreno A. Uropatología Tumoral. *Pulso Eds, 1996; Barcelona, Spain*
- Assor D. A villous tumor of the bladder. *J Urol 1978; 119:287-8*
- Berruti A, Mosca A, Tucci M, Terrone C, Torta M, Tarabuzzi R, Russo L, Cracco C, Bollito E, Scarpa RM, Angeli A, Dogliotti L. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocr Relat Cancer 2005; 12(1):109-17*
- Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial Papillary (exophytic) Neoplasms. *Virchows Arch 2002; 441:109-116*
- Chan TY, Epstein JI. In Situ Adenocarcinoma of the Bladder. *Am J Surg Pathol 2001; 25:892-899*
- Cheng L, Chevillet JC, Neumann RM, Boswick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol 1999a; 23:443-447*
- Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Scherer BG, Bostwick DG. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion

as measured by micrometer: A new proposal. *Cancer* 1999b; 86(6):1035-43

- Cheng L, Montironi R, Bostwick DG. Villous adenoma of the urinary tract: a report of 23 cases, including 8 with coexistent adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999c; 23(7):764-71
- Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Cheville GC, Leibovich BC, Ramnani DM, Sherer BC, Nehra A, Zincke H, Bostwick DG. Grading and Staging of Bladder Carcinoma in Transurethral Resection Specimens. *Am J Clin Pathol* 2000a; 113:275-279
- Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, Ramnani DM, Sebo TJ, Nehra A, Malek RS, Zincke H, Bostwick DG. Squamous papilloma of the urinary tract is unrelated to condyloma acuminata. *Cancer* 2000b; 88(7):1679-86
- Corica FA, Husmann DA, Churchill BM, Young RH, Pacelli A, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up. *Urology* 1997; 50(3):427-31
- Dixon JS, Goslin JA., Histology and fine structure of the muscularis mucosae in the human urinary bladder. *J Anat* 1983; 136:265-271
- Eble JN, Young RH Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14(2):98-108
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, chapter 2. *WHO Lyon* 2004. *IARC Press*
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(12):1435-48
- Faysal MH. Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1981; 126(5):598-9
- Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, Sogani P, Dalbagni G. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. *J Urol* 2003; 170(5):1761-4
- Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johanson SL. Stage Progression in Ta Papillary Urothelial Tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001; 165:1124-1128

- Jiemenez RE, Keane TE, Hardy HT, Amin MB. pT1 Urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls and clinical implications. *Adv Anat Pathol* 2000; 7(1):13-25
- Johnson DE, Hodge GB, Abdul-Karim FW, Ayala AG. Urachal carcinoma. *Urology* 1985; 26(3):218-21
- Jones EC, Young RH. Myxoid and sclerosing sarcomatoid transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 25 cases. *Mod Pathol* 1997; 10(9):908-16
- Kruger S, Noack F, Bohle A, Feller AC. Histologic tumor growth pattern is significantly associated with disease-related survival in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Oncol Rep* 2004; 12(3):609-13
- Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2003; 169(3):955-60
- Lopez-Beltran A, Bollito E, Luque RJ, Montironi R. A practical approach to bladder sampling and diagnostic reporting of pathological findings. *Pathologica* 2001a; 93(6):688-92
- Lopez-Beltran A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch* 2001b; 438(6):552-7
- Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, De Matteis A, Montironi R, Sesterhenn I, van der Kwast T, Mazerolles C. Preneoplastic non Papillary Lesions and Conditions of the Urinary Bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch* 2002; 440:3-11
- Lopez-Beltran A, Cheng L. Stage pT1 bladder carcinoma: diagnostic criteria, pitfalls and prognostic significance *Pathology* 2003; 35(6):484-91
- Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M, Montironi R. European Society of Uro-pathology; Uro-pathology Working Group Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Uro-pathology and the Uro-pathology Working Group *Virchows Arch* 2004; 445(2):103-10
- Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004; 46(2):170-6

- Mallofré C, Castillo M, Morente V, Solé M. Immunoistochemical Expression of CK 20, p53 and Ki 67 as Objective Markers of Urothelial Dysplasia. *Mod Pathol* 2003; 16:187-91
- Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence progression and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21:185-95
- Mazzucchelli R, Scarpelli M, Montironi R. Mucinous adenocarcinoma with superficial stromal invasion and villous adenoma of urachal remnants: a case report. *J Clin Pathol* 2003; 56(6):465-7
- Milord RA, Lecksell K, Epstein JI. An Objective Morphologic Parameter to Aid in the Diagnosis of Flat Urothelial Carcinoma In Situ. *Hum Pathol* 2001; 32:997-1002
- Mostofi FK, Sorbin LH, Torloni H. Histological Typing of Urinary Bladder Tumours. International Classification of Tumours 19. *WHO Geneve* 1973
- Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Atlas of Tumors Pathology 3rd series; pages 232-235. "Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures". *Armed Force Institute of Pathology, Washington D.C.* 1994
- Murphy W. Urological Pathology. *WB Saunders Co. Philadelphia* 1997
- Murphy W, Grignon D, Perlman EJ. Atlas of Tumors Pathology 4th series "Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures" *Armed Force Institute of Pathology, Washington D.C.* 2004
- Newman DM, Brown JR, Jay AC, Pontius EE. Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1968; 100(4):470-3
- Seibel JL, Prasad S, Weiss RE, Bancila E, Epstein JI. Villous adenoma of the urinary tract: a lesion frequently associated with malignancy. *Hum Pathol* 2002 Feb; 33(2):236-41 and related comment in *Hum Pathol* 2002 Nov; 33(11):1150
- Shariat SF, Tokunaga H, Zhou IH, Kim JH, Ayala GE, Benedict WF, Lerner SP. P53, p21, pRB and p16 Expression Predict Clinical Outcome in Cystectomy with Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1014-1024
- Sheldon CA, Clayman Rv, Gonzalez R, Williams RD, Fraley EE. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984; 131(1):1-8
- Tamboli P, Ro JY. Villous adenoma of urinary tract: a common tumor in an uncommon location. *Adv Anat Pathol* 2000; 7(2):79-84
- UICC TNM Classification of Malignant Tumours 6th Edition. *Wiley & Sons Eds.* 2002 New York

- Wheeler Jd, Hill Wt. Adenocarcinoma involving the urinary bladder. *Cancer* 1954; 7(1):119-35.
- Wick MR, Brown BA, Young RH, Mills SE. Spindle-cell proliferations of the urinary tract. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(5):379-89
- Witjes JA. Bladder Carcinoma In Situ in 2003: State of the Art. *Eur Urol* 2004; 45:142
- Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. 1990; *Cancer* 66(3): 543-8

3.0 CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA

E' noto da tempo che tumori con stadio clinico e caratteristiche istopatologiche uguali possono avere differente probabilità di evoluzione e rispondere in maniera diversa a modalità terapeutiche identiche.

I tumori transizionali della vescica presentano, rispetto ad altre neoplasie, caratteristiche peculiari che ne favoriscono lo studio dal punto di vista biologico e soprattutto diagnostico. I tumori, infatti, vengono a trovarsi in continuo contatto con l'urina, nella quale possono essere rilasciate notevoli quantità di cellule. In linea teorica risulta pertanto possibile ottenere materiale biologico senza ricorrere ad approcci invasivi.

Diagnosi

Un marcatore diagnostico deve riuscire a rilevare la presenza di un tumore e a monitorarla durante la terapia e il follow-up.

Nei tumori superficiali della vescica la caratterizzazione biologica può trovare applicazione in tre diversi scenari:

- 1) per migliorare l'accuratezza diagnostica nei soggetti in cui si sospetta, per la prima volta, una neoplasia;
- 2) nello *screening* dei soggetti a rischio, ad esempio quelli esposti a noti carcinogeni quali le amine aromatiche, la ciclofosfamide, l'irradiazione pelvica;
- 3) nel controllo dei soggetti che hanno già subito un trattamento endoscopico di tumori transizionali, allo scopo di migliorare l'accuratezza diagnostica e diminuire la frequenza di esami invasivi e costosi quali la cistoscopia.

Sino ad oggi, la citologia urinaria ha rappresentato lo standard di riferimento per tutti gli altri test diagnostici. L'esame citologico comunque risulta fortemente dipendente dall'esperienza dell'osservatore e pertanto è difficilmente standardizzabile e fornisce scarse informazioni nel caso di tumori a basso grado.

L'esame cistoscopico presenta una più elevata specificità, la quale però non è mai assoluta anche in mani esperte in quanto l'accuratezza diagnostica dipende da numerosi fattori quali il tempo di osservazione, la tolleranza del paziente, l'eventuale sanguinamento indotto e la presenza di alterazioni infiammatorie della mucosa vescicale. La cistoscopia presenta, inoltre, gli svantaggi di essere un esame

relativamente invasivo, anche nella versione con strumenti flessibili, costoso e non scevro di complicanze, quali infezioni urinarie (10% circa) e stenosi uretrali nel maschio.

L'uso della cistoscopia a fluorescenza appare incrementare ulteriormente l'accuratezza diagnostica, particolarmente per quanto riguarda il carcinoma *in situ*.

Nel corso degli ultimi anni sono stati messi a punto numerosi test per migliorare l'accuratezza diagnostica delle neoplasie vescicali e l'industria biomedica continua a proporre di nuovi.

Tali test possono essere suddivisi in 2 fondamentali categorie:

- 1) quelli ad interpretazione rapida, che sono anche di semplice esecuzione tecnica e che vengono effettuati e valutati dall'operatore sanitario al momento della visita del paziente, con produzione di un campione di urina;
- 2) quelli ad interpretazione differita, che richiedono l'invio in laboratori specializzati e l'impiego di tecnologie più o meno complesse.

Del primo gruppo fanno parte i test BTA (*bladder tumor antigen*) stat (frazione H del complemento), UBC (*urinary bladder cancer*) rapid (citocheratine 8-18) e FDP (*fibrinogen degradation products*), mentre nel secondo si trovano BTA trak, NMP22 (*nuclear matrix protein 22*), telomerasi e FISH (fluorescenza *in situ* di cromosomi). Non tutti i test sono attualmente utilizzati nel nostro Paese.

I valori globali di sensibilità e specificità dei vari marcatori urinari più frequentemente utilizzati nella diagnostica delle neoplasie vescicali ed i rispettivi intervalli di confidenza al 95% sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1

Marcatore	N. studi	N. casi	Sensibilità %	N. casi	Specificità %
Citologia	18	1255	34 (20-53)	1512	99 (83-99)
BTA stat	10	938	71 (57-82)	1596	73 (61-82)
FDP	4	221	77 (41-93)	605	87 (77-94)
UBC	2	107	66 (50-79)	313	91 (84-96)
BTA trak	4	394	69 (55-80)	743	90 (38-88)
NMP 22	15	834	73 (47-87)	1579	80 (58-91)
Telomerasi	2	104	77 (53-91)	168	79 (46-99)
FISH	2	262	75 (71-80)	262	89 (85-94)

Le Figure 1 e 2, rielaborate da una recente meta-analisi sull'argomento (Lotan et al., 2003), rappresentano graficamente la sensibilità e la specificità dei vari marcatori espressi come mediana ed intervallo di confidenza al 95%.

Figura 1 Sensibilità dei vari marcatori urinari

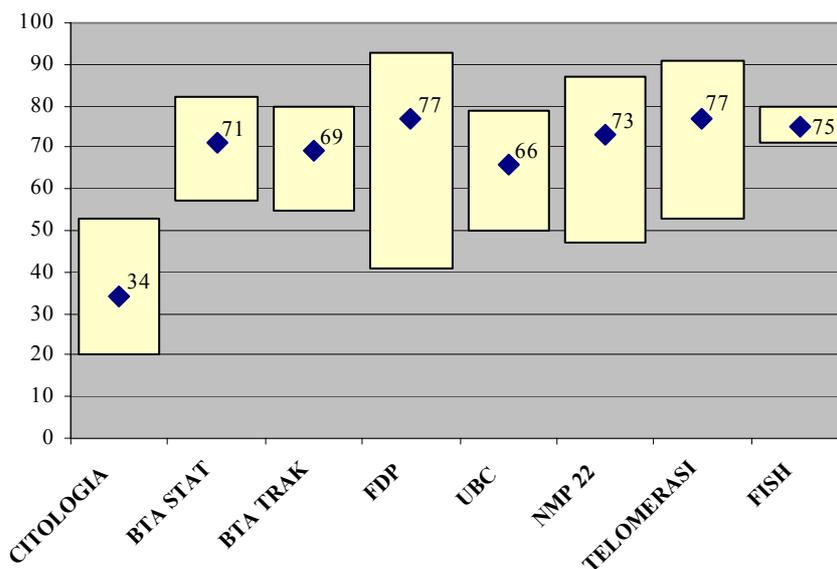
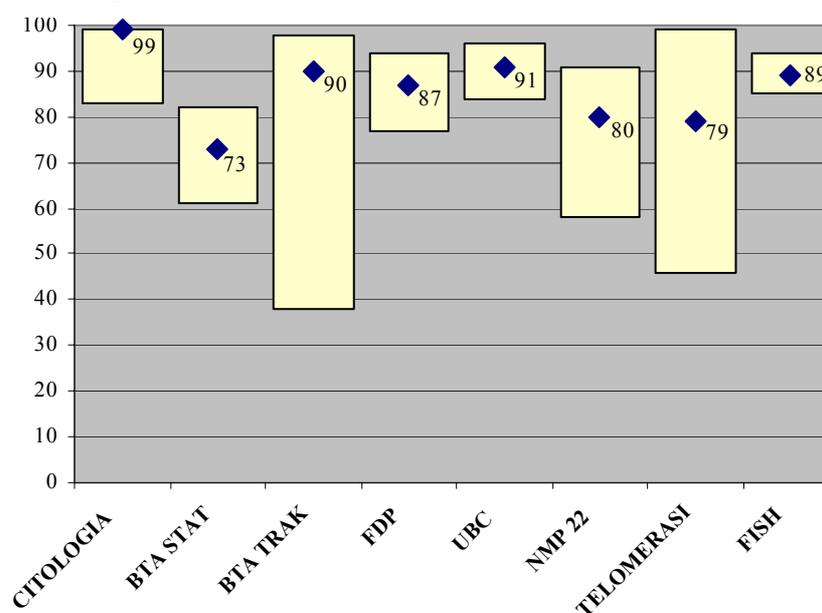


Figura 2 Specificità dei vari marcatori urinari



Occorre inoltre tenere presente che condizioni associate, come ad esempio la presenza di infezione urinaria, pregresso trattamento con BCG, ematuria, ipertrofia prostatica benigna, possono rendere inaffidabili le informazioni fornite dai test.

Dall'analisi della tabella e delle figure riportate, appare evidente come i nuovi test diagnostici superino in sensibilità, ma non in specificità, la citologia urinaria, particolarmente per tumori di basso grado e stadio. Per contro, la sensibilità dei vari marcatori urinari non è sufficientemente alta da sostituire la cistoscopia come standard diagnostico di riferimento. Effettuando simultaneamente vari test sugli stessi pazienti, quello che presenta la migliore combinazione di sensibilità e specificità è la valutazione dell'attività della telomerasi nelle cellule del sedimento urinario mediante RT-PCR (Ramakumar et al., 1999). In studi recenti, pilota e confirmatori, è stata ribadita l'accuratezza diagnostica dell'attività telomerasica in termini sia di sensibilità (90%) che di specificità (94%) nella popolazione maschile con età inferiore a 75 anni (Sanchini et al., 2004). Tale accuratezza è stata osservata anche nei pazienti con citologia negativa e con tumori a basso grado.

Pertanto, la citologia urinaria resta tuttora fondamentale per la diagnosi precoce di tumori ad alto grado, mentre il saggio dell'attività telomerasica migliora la sensibilità diagnostica nelle neoplasie a basso grado.

Le cellule esfoliate possono essere utilizzate anche per indagini in citometria a flusso, per valutare il grado di ploidia (più frequentemente alterato nelle forme ad alto grado) o la presenza di modificazioni cromosomiche, in citometria per immagini (ICM) o a scansione laser.

Attualmente i pazienti affetti da neoplasie vescicali superficiali vengono sottoposti a controlli cistoscopici periodici preceduti da esame citopatologico delle cellule del sedimento urinario (citologia urinaria), su tre campioni. Esistono varie opzioni di frequenza delle cistoscopie in assenza di recidive, generalmente effettuate ad intervalli trimestrali per il primo anno, semestrali per i seguenti due anni ed annuali per altri due. Controlli trimestrali più prolungati si rendono necessari in pazienti con neoplasie di alto grado e nel carcinoma *in situ*.

Fattori prognostici e predittivi

I marcatori prognostici e predittivi sono rappresentati dalle variabili che possono predire l'esito della malattia e indirizzare verso trattamenti che abbiano maggiori probabilità di successo.

I fattori prognostici di progressione tradizionalmente accettati sia per i tumori vescicali superficiali che infiltranti sono rappresentati dallo stadio e dal grado istologico, mentre per quelli superficiali i fattori predittivi di recidiva consolidati sono la multifocalità, le dimensioni superiori a 3 cm, il grado ed il tempo di recidiva (Oosterlinck et al., 2002).

Al di là di queste variabili codificate, il comportamento biologico di tumori può essere eterogeneo anche nell'ambito dello stesso stadio. Per questo motivo, le ricerche sono state indirizzate verso una più approfondita caratterizzazione biomolecolare del tessuto neoplastico, siero ed urine. L'identificazione del gruppo di pazienti ad alto rischio, specialmente nelle forme iniziali, consentirebbe di intervenire più efficacemente in questi e di risparmiare da interventi terapeutici quelli a basso rischio, garantendo una migliore qualità di vita.

Le caratteristiche richieste ad un marcatore biologico di rilevanza clinica sono:

- una correlazione specifica con la prognosi o con il controllo locale del tumore, indipendentemente da altri fattori prognostici, biologici, clinici e patologici convenzionali;
- un'adeguata predittività sulla risposta al trattamento;
- la possibilità di effettuare la determinazione con precisione, in tempi brevi, senza eccessivi disturbi per il malato e, se possibile, con basso costo;
- essere relativamente insensibile ad errori di campionamento.

Un'accurata caratterizzazione biologica, con parametri di varia natura, può fornire elementi da associare a quelli clinico-istopatologici per definire in modo più personalizzato, cioè legato al singolo tumore, la sua aggressività e/o la responsività al trattamento.

Sono state analizzate a tale scopo numerose variabili rappresentative del processo proliferativo o coinvolte nel processo apoptotico, oncogeni, geni oncosoppressori, instabilità genomica e cromosomica.

p53

Il gene oncosoppressore p53 codifica per una proteina che si lega al DNA e partecipa al controllo del ciclo cellulare. Mutazioni di tale gene si associano a vari tumori, tra cui quello transizionale della vescica. Il valore prognostico della proteina p53 è stato valutato in numerosi studi utilizzando sia metodiche immunoistochimiche che molecolari, ma i risultati sono finora contraddittori. Tale riscontro è in parte spiegabile con la mancata uniformità delle tecniche impiegate e con la mancata

concordanza tra risultati molecolari ed immunoistochimici (Zlotta et al., 2000; Kelsey et al., 2004).

Nelle neoplasie infiltranti la proteina p53 appare costituire un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza all'analisi multivariata, mentre sono tuttora in corso studi di validazione sul ruolo delle mutazioni di p53 come fattore predittivo di risposta alla terapia.

Instabilità genomica: microsatelliti

I microsatelliti sono delle corte sequenze di DNA genomico non codificante, stabilmente trasmesse alla progenie, localizzate in loci specifici e caratterizzate da ripetizione di di-tri-tetra nucleotidi. Essi vengono comunemente impiegati per l'analisi di perdite alleliche stabilmente trasmesse e localizzate (perdita della eterozigosi), allo scopo di identificare probabili geni oncosoppressori o per la determinazione di instabilità genomica.

L'instabilità dei microsatelliti può essere valutata a fresco, sia su campioni biotici di tumore vescicale che su cellule del sedimento urinario, prendendo come raffronto il DNA dei linfociti dello stesso individuo. Poiché possono essere studiati innumerevoli loci, si tende a focalizzare l'attenzione su un gruppo di 15-20 microsatelliti situati nelle aree del genoma umano più frequentemente coinvolte nella carcinogenesi vescicale, come il braccio corto del cromosoma 9 (Dal Canto et al., 2004). L'impiego clinico di questo approccio nel carcinoma vescicale è stato finora condizionato dal costo relativamente elevato della procedura e dalla sua limitata diffusione.

Instabilità cromosomica

E' da tempo noto che il carcinoma vescicale, nelle sue diverse fasi, si associa precocemente ad alterazioni cromosomiche ed in passato l'analisi della ploidia mediante citometria di flusso è stata utilizzata essenzialmente come metodica di ricerca nel campo della tumorigenesi vescicale.

Recentemente l'introduzione di tecniche di fluorescenza *in situ* (FISH), atte ad evidenziare singoli cromosomi o parti di essi, ha permesso di valutare tali anomalie strutturali e numeriche su cellule del sedimento urinario od ottenute mediante lavaggio vescicale. Tali metodiche trovano attualmente principale applicazione nella valutazione periodica di pazienti affetti da neoplasie superficiali ad alto rischio (Bubendorf et al., 2001).

Telomerasi

La telomerasi è un enzima ribonucleoproteico che compensa la progressiva erosione delle estremità dei cromosomi, chiamate telomeri. Nella maggioranza delle cellule somatiche la telomerasi è repressa ed i telomeri si accorciano progressivamente ad ogni divisione cellulare, determinando senescenza. Per contro, la maggioranza dei tumori produce telomerasi e le neoplasie transizionali della vescica esprimono questo enzima nel 90% dei casi. La valutazione della telomerasi può essere effettuata sia sul tessuto neoplastico che sulle cellule esfoliate. Esistono differenze nella sensibilità e specificità del dosaggio della telomerasi nelle cellule del sedimento urinario, legate alle varie metodiche. Attualmente, quella più affidabile appare il dosaggio dell'RNA della subunità catalitica hTERT mediante PCR *real time* (Orlando et al., 2001).

EGFR

Il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) è una proteina transmembrana con attività tirosin-chinasica, evidenziata frequentemente nei carcinomi della vescica. La sua espressione è correlata con lo stadio elevato e la scarsa differenziazione del tumore nei carcinomi superficiali e si è dimostrato un parametro prognostico, indipendente, di progressione e di ridotta sopravvivenza (Lipponen et al., 1994; Mellon et al., 1995).

A differenza di EGFR, il recettore di Her2/neu non risulta possedere le caratteristiche di indicatore prognostico (Mellon et al., 1996).

Indici di proliferazione

Uno dei parametri che ha dato risultati interessanti in molti tumori solidi umani nell'identificare il rischio di progressione è l'indice di marcatura con ³H-Timidina (TLI) eseguito su tessuto fresco prelevato mediante biopsia o resezione transuretrale. Questa metodica non ha trovato grande diffusione, perché richiede tessuto fresco, tempo e personale qualificato per l'esecuzione e la lettura dei preparati. Il risultato rappresenta la frazione di cellule tumorali che al momento dell'analisi sono nella fase di duplicazione del DNA e quindi appare direttamente correlato con la velocità di crescita della popolazione di cellule neoplastiche (Daidone et al., 2001).

Il TLI nei carcinomi papillari della vescica aumenta significativamente passando dalle forme pT_a alle pT₁ e dalle G₁ alle G₃. Nei tumori non

papillari, i valori non mostrano marcate variazioni con pT e G e risultano simili a quelli dei carcinomi papillari pT₁-pT₂ e G₃.

L'analisi del potere prognostico di TLI, ad un follow-up mediano di 31 mesi, ha evidenziato che il valore del 5,0% è capace di discriminare un gruppo di pazienti con tumore a bassa attività proliferativa con probabilità di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 3 anni pari all'80%, rispetto al 35% nei pazienti con TLI più elevato ($p < 0,001$).

All'analisi multivariata secondo il modello di Cox, il parametro mantiene la capacità predittiva di recidiva, in presenza di variabili istopatologiche (pT, G, multifocalità) e cliniche. Nei pazienti con elevata attività proliferativa il rischio relativo di ripresa di malattia è oltre 5 volte più elevato nella casistica globale e 8,5 volte più elevato nel sottogruppo di pazienti con tumore pT_a (Balzi et al., 1992).

Un'ulteriore analisi dei pazienti che dopo resezione transuretrale sono stati sottoposti a trattamento endovesicale con BCG ha evidenziato che solo i casi con tumore ad alta proliferazione ($> 5,0\%$) traggono un reale giovamento dalla terapia, mentre per i pazienti con tumori a bassa proliferazione la probabilità di sopravvivenza libera da malattia non si diversifica da quella del gruppo che non ha ricevuto alcun trattamento (Balzi et al., 1996).

Oltre che come TLI, parametro determinato con metodica standardizzata e sottoposto ad accurati protocolli di controllo di qualità, l'attività proliferativa può essere valutata tramite l'anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene nucleare Ki-67, applicando le tecniche immunoistochimiche (Pfister et al., 1999). Si tratta di una valutazione semiquantitativa, che può avvalersi anche di strumentazioni semiautomatiche. In pratica, Autori diversi utilizzano differenti cut-off della variabile, limitando l'impiego generalizzato del test.

I risultati hanno evidenziato che l'espressione di Ki-67 aumenta progressivamente all'aumentare dello stadio, del grado ed è correlata con la probabilità di recidiva, la progressione e la mortalità.

Alcuni Autori hanno valutato l'indice mitotico (MAI) e l'area occupata dai 10 nuclei più grandi con apparecchi semiautomatici. In analisi multivariata, l'associazione dei dati morfometrici e proliferativi risulta predittiva di ripresa e progressione per i pazienti con carcinoma uroteliale TaT1 (Bol et al., 2002).

Perché un parametro possa essere introdotto nella pratica clinica come fattore prognostico è necessario sia validato in studi pilota e confirmatori mono- e multicentrici per garantire il suo significato su casistiche numerose e con un accurato follow-up.

A livello metodologico, è indispensabile che siano attivati protocolli nazionali di Controllo di Qualità, in modo da garantire la riproducibilità delle determinazioni eseguite dai diversi laboratori (Silvestrini, 1991; Paradiso et al., 2002).

Questo aspetto risulta essenziale per evitare l'ampia variabilità dei valori di *cut-off* utilizzati da diversi Autori e la frequente discordanza dei risultati che rendono poco convincente l'uso del test (Ramakumar et al., 1999; Lotan et al., 2003; Simon et al., 2003; Migaldi et al., 2004).

Purtroppo, la capacità dei singoli marcatori di predire la recidiva e la progressione nelle forme superficiali, ed in generale il decorso clinico, appare limitata in base ai dati attualmente disponibili per cui molti parametri sono stati studiati, ma pochi sono attualmente idonei ad un impiego clinico.

Bibliografia

- Balzi M, Becciolini A, Zanieri E, Mauri P, Maugeri A, Bianchi S, Melone F, Muraro GB, Biggeri A. Prognostic significance of TLI in bladder carcinomas. *Anticancer Res* 1992; 12:1822
- Balzi M, Faraoni P, Barbarisi M, Zappoli Thyron G, Becciolini A. Proliferation in superficial bladder cancer as a marker of different response to therapy. *Cell Prolif* 1996; 29:345
- Bol MGW, Baak JPA, Rep S, Marx WL, Kruse AJ, Bos SD, Kisman O, Voorhorst FJ. Prognostic value of proliferative activity and nuclear morphometry for progression in TaT1 urothelial cell carcinomas of the urinary bladder. *Urology* 2002; 60:1124-30
- Bubendorf L, Grilli B, Sauter G, Mihatsch MJ, Gasser TC, Dalquen P. Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:79-86
- Daidone MG, Costa A, Silvestrini R. Cell proliferation markers in human solid tumors: assessing their impact in clinical oncology. *Methods Cell Biol* 2001; 64:359-84
- Dal Canto M, Bartoletti R, Travaglini F, Piazzini M, Lodovichi G, Rizzo M, Selli C. Molecular urinary sediment analysis in patients with transitional cell bladder carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23:5095-100
- Kelsey KT, Hirao T, Schned A, Hirao S, Devi-Ashok T, Nelson HH, Andrew A, Karagas MR. A population-based study of

immunohistochemical detection of p53 alteration in bladder cancer. *Brit J Cancer* 2004; 90:1572-76

- Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erbB-2, p53) expression and long-term prognosis. *Brit J Cancer* 1994; 69: 1120-25
- Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta analyses. *Urology* 2003; 61:109-18
- Mellon K, Wright C, Kelly P, Horne CHW, Neal DE. Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol* 1995; 153: 919-25
- Mellon JK, Lunec J, Wright C, Horne CHW, Kelly P, Neal ED. C-erbB-2 in bladder cancer: molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996; 155: 321-26
- Migaldi M, Rossi G, Maiorana A, Sartori G, Ferrari P, De Gaetani C, Cittadini A, Trentini GP, Sgambato A. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int* 2004;94:311-16
- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom P, Stockle M, Sternberg C. European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105-12
- Orlando C, Gelmini S, Selli C, Pazzagli M. Telomerase in urological malignancy. *J Urol* 2001;166:666-73
- Paradiso A, Volpe S, Iacobacci A, Marubini E, Verderio P, Costa A, Daidone MG, Marchetti A, Mottolose M, Amadori D, De Paola F, Paragoni L, Medri L, Nenci I, Querzoli P, Gion M, Dittami R, Plebani M, Orlando C, Bevilacqua G, Silvestrini R. Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers. Quality control for biomarker determination in oncology: the experience of the Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers (INQAT). *Int J Biol Markers* 2002;17:201-14
- Pfister C, Moore L, Allard P, Larue H, Lacombe L, Têtu, Meyer F, Fradet Y. Predictive value of cell cycle markers p53, MDM2, p21, and Ki-67 in superficial bladder tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 1999;5:4079-84

- Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML, O’Kane DJ. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 1999;161:388-94
- Sanchini MA, Bravaccini S, Medri L, Gunelli R, Nanni O, Monti F, Baccarani PC, Ravaioli A, Bercovich E, Amadori D, Calistri D. Urine telomerase: an important marker in the diagnosis of bladder cancer. *Neoplasia* 200; 6:234-9
- Silvestrini R. Feasibility and reproducibility of the [3H]-thymidine labelling index in breast cancer. The SICCAB Group for Quality Control of Cell Kinetic Determination. *Cell Prolif* 1991; 24:437-445
- Simon MA, Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder cancer tests: unnecessary or beneficial? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47:91-107
- Zlotta AR, Schulman CC. Biological markers in superficial bladder tumors and their prognostic significance. *Urol Clin North Am* 2000; 27:179-89

4.0 DIAGNOSI

4.1 Sintomi

L'ematuria rappresenta spesso unico sintomo delle neoplasie uroteliali della vescica ed è presente nell'80% dei casi.

L'ematuria macroscopica è in rapporto alla minzione prevalentemente terminale, legata quindi alla fase di coartazione vescicale; può essere totale od iniziale, qualora la malattia si manifesti nelle localizzazioni pericervicali della vescica.

L'intensità è variabile, saltuaria o persistente, può presentarsi in modo monosintomatico o associata a disuria, pollachiuria, stranguria e ritenzione; tali sintomi di accompagnamento sono prevalentemente provocati da coaguli endovesicali.

Dato il quadro polimorfo, ne consegue la necessità di indagare in modo esaustivo tutti gli episodi di ematuria macroscopica.

L'ematuria microscopica rilevabile esclusivamente con esami di laboratorio e presente almeno saltuariamente in tutte le neoplasie vescicali è peraltro, una alterazione comune ad altri quadri patologici. Diviene necessario indagare questa situazione nei gruppi di individui a rischio per età, abitudini di vita od attività lavorativa, avendo escluso altre motivazioni patologiche (Messing et al., 1995).

Altri sintomi sono legati alla sede di insorgenza delle neoplasia.

Nelle neoplasie a sede trigonale con coinvolgimento degli osti ureterali, in caso di ostruzione acuta, si possono manifestare quadri di colica renale o nelle ostruzioni a più lento esordio, dolori gravativi a livello lombare; nelle sedi pericervicali, oltre a possibili ematurie macroscopiche iniziali, anche disuria con ritenzioni complete d'urina.

Un quadro particolare è fornito dai carcinomi *in situ*, neoplasie diffuse planofitiche superficiali e con alto grado di sdifferenziazione, che spesso esordiscono esclusivamente con sintomatologia irritativa simil-cistitica (disuria, stranguria, pollachiuria) (Kurth et al., 1995).

Esistono, fortunatamente con minor frequenza, sintomi legati al grado di progressione della malattia, ovvero infiltrazione degli organi vicini, prostata, retto e vagina o provocati da localizzazioni a distanza, linfonodali, polmonari, ossee ed epatiche.

Ottenuta una corretta raccolta anamnestica, gli esami diagnostici procedono dai meno invasivi ai più invasivi. Prevedono una visita accurata addominale e pelvica comprendente l'esplorazione

rettale/vaginale bimanuale che fornisce informazioni su eventuali interessamenti secondari agli organi vicini e, in soggetti magri, può far apprezzare la presenza di tumefazione endovesicali.

4.2 Esami su urine

Citologia urinaria

L'analisi citologica delle urine è uno degli esami di prima scelta nella diagnostica delle neoplasie vescicali.

Viene eseguita su 3 campioni successivi giornalieri, per aumentare la sensibilità che, comunque, rimane bassa per le neoplasie di basso grado, neoplasie poco esfolianti e con caratteristiche cellulari troppo simili alle cellule normali ed è elevata (oltre il 90%) per le neoplasie *in situ* o di alto grado.

La sua sensibilità aumenta nella citologia di liquido di lavaggio vescicale ottenuto da cateterismo od in corso di cistoscopia diagnostica (Trott, 1973).

Marcatore urinari (NMP22, BTA, UBC, FISH)

Da rifarsi al capitolo dedicato (Capitolo 3).

4.3 Indagini strumentali : ecografia, TC e RM

Il rilievo di sospetta neoplasia vescicale si effettua solitamente con l'ecografia sovrapubica; la diagnosi di certezza è comunque istologica.

Si ritiene che in soggetto con ematuria macroscopica monosintomatica, l'ecografia condotta con apparecchiature e tecnica adeguate abbia una accuratezza complessiva, nel rilievo di lesione neoplastica della vescica, compresa tra l'80 ed il 95% con elevata specificità (Dibb et al., 2001; Datta et al., 2002; Pavlica et al., 2004).

Le apparecchiature ecografiche attualmente sul mercato sono da considerare, se in buono stato di manutenzione, in genere tecnologicamente adeguate per lo studio della patologia vescicale.

Il corretto, non eccessivo, grado di replezione vescicale al momento dell'esame è fondamentale: infatti, mentre è risaputo che un basso grado di replezione impedisce un buono studio dell'organo, non a tutti è noto che una replezione eccessiva può comportare errori nel rilievo di lesione, in parte per il disagio da parte del soggetto esaminato, ma soprattutto per la difficoltà ad esplorare tutta la parete vescicale e per la possibilità che

forme neoplastiche scarsamente aggettanti risultino “spianate” dalla pressione endovesicale (Durr-e-Sabih, 2000).

In tal caso è opportuno eseguire l’esame a diversi gradi di replezione, mediante progressivo svuotamento.

La principale causa di errore nel rilievo ecografico di neoformazione vescicale è costituita dalle piccole dimensioni e dallo scarso aggetto della neoformazione stessa. In particolare, le forme piatte, se di dimensioni ridotte e di scarso spessore, possono essere di difficile riscontro.

Esistono inoltre delle sedi in cui il rilievo di lesione può essere difficoltoso; tra queste, la localizzazione a livello della cupola e, in alcuni soggetti obesi e con addome prominente, le pareti laterali. Nei soggetti con grossi noduli di ipertrofia aggettante in vescica possono essere di rilievo problematico le lesioni del basso-fondo vescicale e quelle localizzate sulla mucosa sollevata dai noduli di ipertrofia i quali se a morfologia irregolare possono essere confusi con aggetto da forma uroteliale. Infine, il rilievo di lesione neoplastica può essere problematico nella vescica “da sforzo” e microdiverticolare (Pavlica et al., 2004).

Non è dimostrato alcun incremento diagnostico nell’utilizzo dell’ecocolordoppler nel rilievo della lesione vescicale sospetta neoplastica (Koraitim et al., 1995; Karahan, 2004).

A fronte di un motivato sospetto clinico (macroematuria monosintomatica e/o citologia positiva) ed ecografia negativa solitamente l’approfondimento diagnostico è costituito dall’endoscopia; in questa fase dell’iter diagnostico non c’è dunque, normalmente, spazio per la Tomografia Computerizzata (TC) o la Risonanza Magnetica (RM).

E’ opportuno tuttavia sapere che queste metodiche hanno una buona accuratezza nel rilievo di alterazioni neoplastiche della vescica (Beer et al., 2003) L’accuratezza delle due metodiche nel rilievo di lesione è, di fatto, assai simile (Kim et al., 2004).

Il vantaggio della RM rispetto alla TC nello studio della vescica risiede nella multiplanarietà, cioè nella possibilità di fare immagine indifferentemente in tutti i piani dello spazio. E’ noto infatti che la Tomografia Computerizzata può eseguire scansioni solo sul piano assiale. La multiplanarietà può costituire un grande vantaggio nello studio delle lesioni del pavimento e della cupola; a questo si deve aggiungere che la neoplasia in RM si distingue bene dalla parete vescicale normale perché ha rispetto a questa diversità “naturale” di

segnale di intensità (di solito nelle acquisizioni T2 pesate è più scura rispetto alla parete normale) (Mallampati et al., 2004). Questo consente alla RM di rilevare o quantomeno sospettare la lesione neoplastica già all'esame diretto.

In TC, invece, la neoplasia ha la stessa densità della parete normale; se ne rileva la presenza quando, se di dimensioni non molto piccole, si staglia all'interno della densità idrica (nettamente inferiore) del contenuto urinoso della vescica o quando consiste in un ispessimento marcato della parete stessa.

E' comunque indispensabile alla diagnosi l'uso del mezzo di contrasto endovenoso, che permette di mostrare la vivace impregnazione della neoplasia legata alla notevole neoangiogenesi caratteristica delle forme uroteliali. Con l'uso del mezzo di contrasto in TC si possono quindi rilevare neoplasie anche di dimensioni estremamente piccole, a patto che si eseguano sulla vescica scansioni estremamente precoci, cioè tipiche della fase arteriosa (circa 60 secondi dall'iniezione). E' opportuno dunque predisporre di protocolli TC che prevedano l'acquisizione della vescica nelle fasi precoci dell'iniezione del mezzo di contrasto per ottenere una buona rappresentazione della impregnazione della neoplasia peraltro non disturbata dal mezzo di contrasto stesso in vescica tipico della fase escretoria (Beer et al., 2003). Anche in RM, per gli stessi motivi (i tempi e modi dell'impregnazione della lesione neoplastica e della dismissione del mezzo di contrasto da parte di questa sono essenzialmente gli stessi con le due metodiche, in quanto legati alla neoangiogenesi della neoplasia) si devono utilizzare algoritmi analoghi nella somministrazione del mezzo di contrasto e nella acquisizione delle immagini se si vuole documentare l'impregnazione selettiva del tumore rispetto alla parete normale (Lawler, 2003). Infatti, la migliore evidenza della lesione all'esame RM diretto, non consente, per porre la fondata ipotesi della natura neoplastica, di evitare lo studio contrastografico. Si utilizzano per queste sequenze "dinamiche" caratterizzate dalla possibilità di acquisire immagini in tempi molto brevi rispetto all'iniezione del mezzo di contrasto paramagnetico (Scattoni et al., 1996; Barentsz et al., 1999).

Se i risultati in termini di accuratezza nel rilievo di neoplasia vescicale sono da considerare analoghi tra le due metodiche, nella pratica clinica si tende attualmente a preferire la TC. Le motivazioni sono di ordine tecnologico e pratico. L'introduzione e la sempre maggiore diffusione di apparecchiature TC multidetettore consentono, infatti, di eseguire rapidamente esami diagnostici per lo studio della parete vescicale, di

ottenere ricostruzioni multiplanari in *post-processing* e di studiare contemporaneamente l'intera via escretrice mediante la metodica cosiddetta urografiaTC (uroTC) (Kim et al., 2004).

La uroTC è una metodica di studio che sostituisce a tutti gli effetti il vecchio esame urografico ed ha un posto importante nello studio delle neoplasie uroteliali. Consiste nell'esecuzione di un normale esame TC dell'addome secondo il protocollo per le neoplasie vescicali, cioè sfruttando la fase precoce di impregnazione per lo studio della vescica (e successivamente utilizzare la fase di eliminazione che in condizioni normali avviene dai 5 ai 10 minuti dopo l'iniezione del mezzo di contrasto per ottenere un esame urografico convenzionale (la cosiddetta IVP, *intravenous pielography* o pielografia di eliminazione). L'esame urografico convenzionale della fase tardiva della TC può essere eseguito spostando il paziente su un apparecchio radiologico convenzionale oppure nella tecnologia multidetettore, sfruttando la possibilità delle ricostruzioni elettroniche multiplanari in grado di dare un risultato iconografico del tutto sovrapponibile all'esame urografico (McNicholas et al., 1998; Heneghan et al., 2001).

Questa metodica grazie alla rapidità di esecuzione ed ai grandi risultati diagnostici consente di riproporre un ruolo, seppur di nicchia, per la Diagnostica per Immagini nel "rilievo" delle neoplasie uroteliali. Infatti, se è chiaro e condiviso l'algoritmo che a fronte di una ematuria monosintomatica prevede l'indagine ecografica di prima istanza seguita dalla cistoscopia, è pur vero che se la cistoscopia è negativa e l'ematuria persistente o la citologia urinaria positiva si deve passare allo studio dell'alta via escretrice. In questo caso, l'uroTC consente di studiare l'alta via escretrice e confermare o smentire la negatività della vescica; inoltre, in un tempo solo si ottengono informazioni sullo stato del parenchima renale, sul volume linfonodale e sulle possibili cause non neoplastiche di ematuria di tipo intrinseco o ab estrinseco (Caoili et al., 2002).

Le caratteristiche dell'esame TC condotto con apparecchiature multidetettore consentono, oltre alla ricostruzione elettronica multiplanare, anche altri tipi di studio qualora si posseda il software adeguato. Tra questi, riscuote molto interesse nel mondo radiologico la possibilità di eseguire l'endoscopia virtuale (Song et al., 2001). Promossa essenzialmente per il colon, l'endoscopia virtuale viene anche proposta per lo studio della vescica. I dati della letteratura a questo proposito non risultano convincenti. A rendere improponibile, almeno per il momento, lo studio della vescica in endoscopia virtuale, è la relativa semplicità dell'esame endoscopico reale, che consente in un

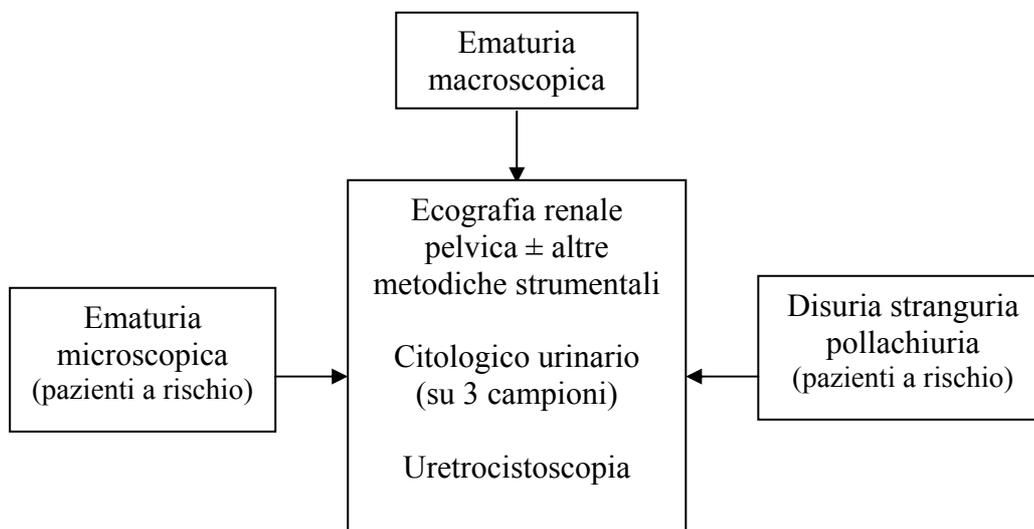
tempo solo la diagnosi grazie alla visione a “colori” di forme anche piccole e piatte , la diagnosi istologica ed il *grading* della forma uroteliale (Bernhardt et al., 2003; Brown et al., 2003).

4.4 Uretrocistoscopia

La visione diretta uretrovescicale rappresenta ad oggi una metodica fondamentale nella corretta diagnostica delle neoplasie uroteliale della vescica (Oosterlink et al., 2002). L'utilizzo in modo routinario della strumentazione flessibile ha permesso di diminuire in modo significativo l'invasività dell'esame, permettendo una progressione anatomica, soprattutto nel maschio, lungo la bassa via escretrice, comportando la possibilità di eseguire l'esame ambulatorialmente con modesto disagio da parte del paziente. La visione diretta fornisce informazioni sulle caratteristiche macroscopiche della neoformazione (solida, papillare con esile o larga base di impianto), le dimensioni, il numero la sede, in particolare l'eventuale coinvolgimento dei meati ureterali. Inoltre, identifica aree sospette iperemiche vellutate, possibili sedi di carcinoma *in situ*. La topografia permette di fornire informazioni utili all'atto operatorio e nel follow-up, infatti, si riconoscono: zona cervicale, trigono (emitrigono dx e sn), parete posteriore, laterale dx, laterale sn, cupola parete anteriore.

Attraverso il canale operativo di questi strumenti, si possono eseguire biopsie su aree sospette (Swinn et al., 2004), *mapping* vescicali, ovvero prelievi multipli in base alla topografia vescicale, diatermocoagulazioni di piccole lesioni già biopsiate ed ultimamente, anche resezioni con anse a cappio di neoformazioni di maggior diametro (Curotto et al., 2004).

4.5 Algoritmo diagnostico



Bibliografia

- Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager GJ, Wtjes JA, de LaRosette J, van Der Sanden BP, Huisman HJ, Heerschap A. Fast gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and cancer. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10(3):295-304
- Beer A, Saar B, Rummeny EJ. Tumors of urinary bladder: technique, current use, and perspectives of MR and CT cystography. *Abdom Imaging* 2003; 28(6):868-76
- Berhardt TM, Schmidt H, Philipp C, Allhoff EP, Rapp-Berhardt U. Diagnostic potential of virtual cystoscopy of the bladder: MRI vs CT. Preliminary report. *Eur Radiol* 2003; 13(2):305-12
- Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, Williams GT. Morphologic predictors of lymphnode status in rectal cancer with use of spatial resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227(2):371-7
- Caoili EM, Cohan RH, Korobin M, Platt JF, Francis IR, Faerber GJ, Montie JE, Ellis JH . Urinary tract abnormalities: initial experience with multi detector row CT urography. *Radiology* 2002; 222(2):353-60
- Curotto A, Oneto F, Banchemo R, Carmignani G et al. Resezione con ansa diatermica a cappio di neoformazioni vescicali superficiali e suo utilizzo nella chirurgia endoscopica ambulatoriale. 77° SIU 2004; Abstract 173
- Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of Hematuria: report of over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84(3):203-5
- Dibb MJ, Noble DJ, Peh WC, Lam CH, Yip KH, Tam PC. Ultrasonographic analysis of bladder tumors. *Clin Imagin* 2001; 25(6):416-20
- Durr-e-Sabih. Doing away with the full bladder in doing pelvic ultrasonography(transabdominally) *J Ultrasound Med* 2000; 19(10):666
- Heneghan JP, Kim DH ,Leder RA, DeLong D, Nelson RC. Compression CT urography: a comparison with IVU in the opacification of the collecting system and ureters *J Comp Ass Tom* 2001; 25(3):343-7
- Karahan OL, Yikilmaz A, Ekmekcioglu O, Ozturk F, Seviinc H. Color doppler ultrasonography findings of bladder tumors:

correlation with stage and histopathologic grade. *Acta Radiol* 2004; 45(4):481-6

- Kim JK, Parks SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multidetector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 231(3):724-31
- Koraitim M, Kamal B, Metawali N, Zaky Y. Transurethral ultrasonographic assessment of bladder carcinoma: its value and limitation. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 1):375-8
- Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E et al Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with and without involvement of prostatic urethra. *Int J Urol* 1995; 2:8-22
- Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder Magn Reson Imaging Clin N Am 2004; 12(3):545-55 Review
- McNicholas MMJ, Raptapoulos VD, Schwartz RK, Sheiman RG, Zormpala A, Passipoulos PK, Ernst RD, Pearlman JD. Excretory phase CT urography for opacification of the urinary collecting system. *Am J Roentgenol* 1998; 170:1261-1267
- Messing EM, Young TB, Hunt VB et al Hematuria home screening: Repeat testing result. *J Urol* 1995; 154(1):57-61
- Pavlica P, Gaudiano C, Barozzi L. Sonography of the bladder. *World J Urol* 2004 Nov; 22(5):328-34
- Scattoni V, Da Pozzo LF, Colombo R, Nava L, Rigatti P, De Corbelli F, Vanzulli A, Del Maschio A. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in staging superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 155(5):1594-9
- Song JH, Francis JR, Platt JF, Cohan RH, Moshin J, Kielb SJ, Korobkin N, Montie JE. Bladder tumor detection at virtual cystoscopy. *Radiology* 2001; 218(1):95-100
- Swinn MJ, Walker MM, Harbin LJ, Adshead JM, Witherow RO, Vale JA, Patel A. Biopsy of the red patch at cystoscopy: is it worthwhile? *Eur Urol* 2004; 45(4):471-4
- Trott PA, Edwards L. Comparison of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. *J Urol* 1973; 110:664

5.0 STADIAZIONE

La corretta stadiazione permette di stabilire quale sia la migliore strategia terapeutica, fornisce informazioni prognostiche e permette di confrontare i risultati delle diverse opzioni terapeutiche.

Nelle neoplasie vescicali, è fondamentale differenziare due gruppi: quelle superficiali e quelle infiltranti la tonaca muscolare (Durek et al., 2002).

Infatti, il primo gruppo, che comprende il 70% delle neoplasie, è tendenzialmente una malattia locale ad andamento cronico con alta possibilità di recidiva locale e, tranne nelle forme G3, con bassa tendenza a progredire di stadio. Il secondo gruppo che comprende il rimanente 30% è una malattia tendenzialmente sistemica che pone a rischio la vita del paziente e necessita di stadiazione e terapie differenti.

5.1 Stadiazione locale

Resezione endoscopica

È una manovra chirurgica a scopo terapeutico stadiante ed è comunque fondamentale nella stadiazione delle neoplasie vescicali (Oosterlink et al., 2002). Permette, attraverso una resezione graduale e seriata della parte esofitica, della base di impianto e dei margini di resezione, di ottenere una corretta stadiazione della malattia. Perché sia affidabile, occorre la presenza di fibre muscolari nel tessuto resecato, essendo la tonaca muscolare la limitante anatomica tra i due gruppi prognostici di neoplasie.

Di complemento alla resezione, onde ottenere informazioni sulla situazione della mucosa apparentemente normale della vescica, in particolare per la ricerca di aree di CIS, è consigliabile eseguire un mappaggio vescicale a freddo comprendente: zona cervicale, trigono (emitrigono dx e sn), parete posteriore, laterale dx, laterale sn, cupola parete anteriore ed uretra prostatica (Vicente-Rodriguez et al., 1987).

La resezione endoscopica riveste un ruolo terapeutico nelle neoplasie superficiali e prevalentemente stadiante in quelle infiltranti (Lee et al., 2004). Nei pazienti che hanno presentato una neoplasia superficiale (T1), ma con un alto grado di differenziazione (G3), occorre ripetere la resezione endoscopica a circa 40 giorni dal primo intervento onde limitare la possibilità di sottostadiazione, che in questo gruppo

particolare di pazienti può raggiungere il 40% (Jakse et al., 2004; Thalmann et al., 2004).

Indagini strumentali

La diagnostica per immagini non è normalmente chiamata ad effettuare la stadiazione locale delle neoplasie vescicali.

Poiché l'Imaging viene correntemente usato per il bilancio di estensione a distanza (N e M) prima dell'intervento radicale, è bene comunque conoscere le potenzialità ed i limiti delle metodiche per Immagine nella definizione dello stadio locale (T).

L'ecografia, indagine fondamentale nel rilievo di lesione, non ha grande accuratezza nel determinare lo stadio locale (Dibb et al., 2001). Infatti, se può riuscire ad evidenziare la probabile superficialità della lesione quando permane riconoscibile ed intatta la linea iperecogena di mucosa, difficilmente riesce ad ipotizzare l'invasione parziale o profonda degli strati parietali o l'interessamento del grasso perivescicale. In passato, nel tentativo di aumentare l'accuratezza dell'ecografia nella stadiazione locale del tumore di vescica, è stato proposto l'uso della sonda endorettale, che tuttavia riesce a fornire qualche informazione utile soltanto nelle neoplasie del trigono (Harada et al., 1977; Casarklu et al., 1998).

L'utilizzo dell'ecografia transuretrale ha potenzialità indubbiamente superiori nella stadiazione locale; la necessità di attrezzature ed operatori dedicati, la complessità dell'operazione, che necessita di una sala endoscopica ed i risultati comunque inferiori a quelli della TUR studiante hanno reso tale metodica desueta (Koraitim et al., 1995).

La TC riesce ad evidenziare bene l'interessamento del grasso perivescicale ed ad ipotizzare con buona approssimazione l'interessamento degli organi vicini. Non riesce, invece, a documentare l'interessamento intraparietale (Kim et al., 1994).

La RM è in grado di evidenziare già all'esame diretto l'interessamento del grasso perivescicale e degli organi vicini. L'iniezione di mezzo di contrasto e l'uso di sequenze dinamiche consentono anche una buona definizione della diffusione intraparietale (Scattoni et al., 1996; Barentsz et al., 1997).

Le potenzialità delle due metodiche, ma in particolare della RM, possono trovare impiego nel bilancio pre-chirurgico delle forme che si sospettino estese in base al preliminare esame ecografico o endoscopico, in particolare se accompagnate da citologia con basso grado di differenziazione (G3 o HG-PUC). In questi casi, un buon bilancio di

estensione che comprenda anche lo stadio locale può infatti risultare utile alla decisione terapeutica, evitando la TUR stadiante, per programmare la cistectomia e l'eventuale derivazione continente e minzione *per uretram*.

5.2 Stadiazione a distanza

Esami ematochimici

Esami che valutano la funzionalità renale, epatica ed in particolare, per le eventuali localizzazioni secondarie ossee, la fosfatasi alcalina.

Urografia

Ad oggi, la funzione fondamentale di questo esame è la valutazione accurata della via escretrice. Fornisce il calco "dinamico", nei vari tempi di riempimento, dell'apparato urinario potendo identificare interruzioni e *minus* del mezzo di contrasto.

Rimane un esame fondamentale nell'identificazione di lesioni neoplastiche uroteliali dell'alta via escretrice concomitanti alle neoplasie vescicali, che raggiungono una percentuale di incidenza del 2-4% (Hession et al., 1999).

Tomografia Computerizzata (TC) / Risonanza Magnetica (RM)

Nel bilancio di estensione della malattia prima dell'intervento radicale, alla diagnostica per immagini si richiede solitamente la definizione dell'impegno linfonodale (N) e delle localizzazioni a distanza (M). A questo scopo possono essere utilizzate indifferentemente la TC o la RM. Entrambe le metodiche sono in grado di evidenziare la volumetria linfonodale e le eventuali metastasi a distanza. Sono entrambe utili in particolare per dirimere dati scintigrafici dubbi circa le metastasi ossee. Purtroppo sia la TC che la RM non sono in grado di definire la presenza di malattia nei linfonodi, ma soltanto il loro volume. E' noto che linfonodi di volume normale possono contenere malattia e che linfonodi di dimensioni aumentate possono essere sede di patologia non neoplastica. Recentemente è stato proposto l'impiego, in RM, di mezzi di contrasto specifici per il reticoloendotelio (Jager et al., 1996) assunti prevalentemente dai linfonodi solo se non patologici. Questi mezzi di contrasto a componente ferrosa comportano pertanto un segnale RM caratteristico dei linfonodi normali; l'assenza di questo segnale identifica il linfonodo come patologico. L'avanzata fase di sperimentazione, i

buoni risultati riferiti in letteratura, fanno ritenere l'uso di questo mezzo di contrasto utile per la definizione "qualitativa" dell'interessamento linfonodale neoplastico (Deserno et al., 2004; Harisinghani et al., 2004). Tali mdc ferrosi non sono comunque disponibili in Italia.

Radiografia del torace

Rivela lesioni di diametro superiori ad 1 cm, permette di escludere la presenza di metastasi polmonari in pazienti con cancro vescicale; in situazioni di dubbio e nei pazienti a maggior rischio, è utile l'esecuzione di TC toracica.

Scintigrafia ossea

Necessaria per una corretta stadiazione nei pazienti con neoplasia infiltrante della vescica

5.3 TNM

La classificazione TNM per la stadiazione del cancro vescicale è stata stabilita dall'UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*) nel 1946. E' stata modificata nel 1987 e successivamente nel 1997. L'ultima versione del 2002 non riporta variazioni (Sanford et al., 1999).

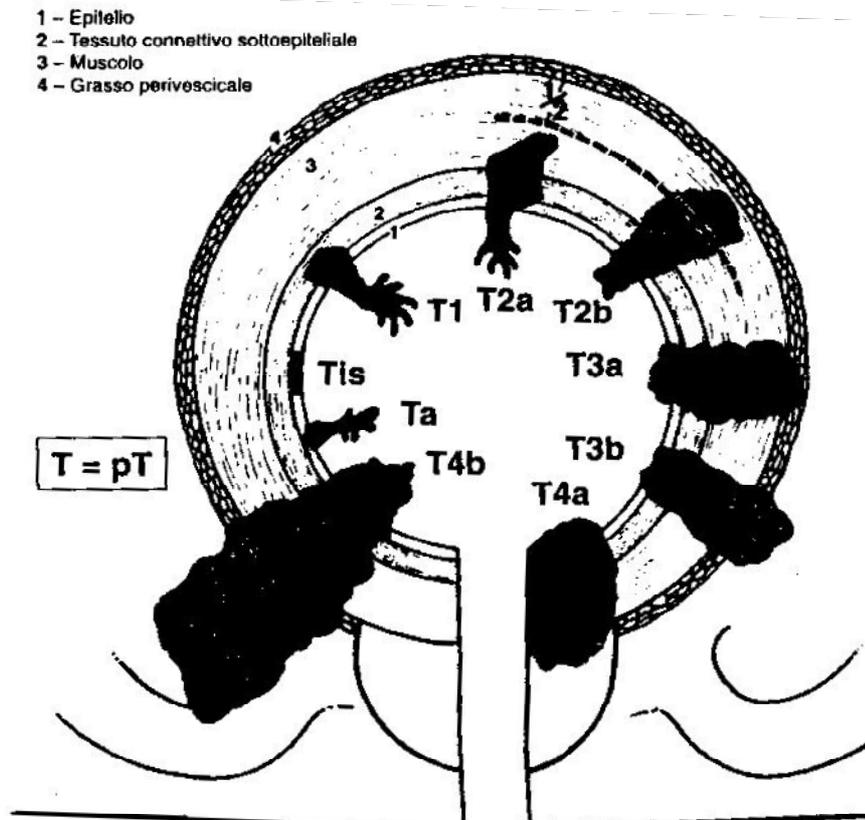
Il fattore T descrive l'estensione locale della malattia in rapporto all'infiltrazione della parete vescicale, il fattore N descrive lo stato dei linfonodi regionali pelvici, la limitante è rappresentata dai linfonodi iliaci comuni, il cui interessamento è da considerare come metastasi a distanza, il fattore M descrive la presenza o l'assenza di metastasi a distanza che, nelle neoplasie vescicali, sono prevalentemente a sede linfonodale lomboaortica, ossee, polmonari ed epatico-surrenaliche.

L'utilizzo del prefisso "c" o "p" serve per identificare se la stadiazione è stata eseguita esclusivamente in modo clinico o su pezzo anatomico. Il prefisso "c" è abitualmente omesso nella descrizione della stadiazione clinica.

TNM (UICC 1997-2002)

T0	Non evidenza di malattia
Tx	Materiale non sufficiente
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
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
T4b	Infiltrazione parete pelvica e/o addominale

Categorie T della classificazione TNM



5.4 Algoritmo stadiativo

STADIAZIONE DI T

TURV + mapping vescicale
(± TC o RM con sequenze dedicate)

STADIAZIONE DI N

TC/RM addome superiore ed inferiore

STADIAZIONE DI M

RX TORACE (± TC torace)
SCINTIGRAFIA OSSEA (± RX MIRATO o TC/RM)
TC/RM addome superiore ed inferiore

Bibliografia

- Casarklu T, Tasci AL, Sevin G, Cek M, Carbone A, Gezeroglu H. The role of transrectal echography (TRE) in the evaluation and staging bladder tumors: comparison with sovrapubic echography and computed tomography. *Arch Ital Androl* 1998 Feb; 70(1):1-6
- Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, Jager GJ, Witjes JA, Mulders PF, Hulsbergen van de Kaa CA, Kaufmann D, Barentsz JO. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology* 2004 Nov; 233(2):449-56
- Durek C, Rödel C, Jocham D. Klinische Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. *Der Onkologe* 2002; 8(9):929-939
- Harada K, Igari D, Tanahashi Y, Watanabe H, Saltoh M, Mishina T. Staging of bladder tumors by means of transrectal ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1977; 5(6):388-92
- Harisinghani MG, Dixon WT, Saksena MA, Brachtel E, Blezek DJ, Dhavaale PJ, Torabi M, Hahan PF. MR Lymphangiography: imaging strategies to optimize the imaging of lymphonodes with ferumoxtran-10. *Radiographics* 2004; 24(3):867-78 Review
- Hession P, Flynn P, Paul N, Goodfellow J, Murthy LN. Intravenous urography in urinary tract surveillance in carcinoma of the bladder. *Clin Radiol* 1999; 54(7):465-7
- Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging a three-dimensional T1 weighted magnetization-prepared-rapid gradient echo sequenze. *Am J Roentgenol* 1996; 167(6):1503-7
- Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma why? *Eur Urol* 2004; 45(5):539-46
- Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT and T2 weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium enhanced imaging. *Radiology* 1994; 193(1):239-45
- Lawler LP. MR imaging of the bladder. *Radiol cLIN North Am* 2003; 41(1):161-77 Review
- Lee SE, Jeong IG, Ku JH, Kwak C, Lee E, Jeong JS. Impact of transurethral resection of bladder tumor: analysis of cystectomy specimens to evaluate for residual tumor. *Urology* 2004; 63(5):873-7

- Oosterlink W, Lobel B, Jaske G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C. Guidelines on Bladder Cancer. *Eur Urol* 2002; 41:105-112
- Sanford Michael A, Zaslau Stanley. Updated cancer staging system. *Hosp Phys* 1999; 35:14-15
- Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004; 172(1):70-5
- Vicente-Rodriguez J, Chechile G, Algaba F, Amaral J Jr. Value of random endoscopic biopsy in the diagnosis of bladder carcinoma in situ. *Eur Urol* 1987; 13(3):150-2

6.0 TERAPIA DELLE NEOPLASIE VESCICALI SUPERFICIALI

Le neoplasie vescicali superficiali vengono di preferenza trattate in modo conservativo. Nelle forme papillari il trattamento più frequente è la resezione endoscopica (TUR) seguita, nei casi a rischio di recidiva e/o progressione, da terapia endovesicale (chemioterapia/immunoterapia): in questo contesto il trattamento viene indicato come “profilassi o terapia adiuvante delle recidive” (chemioprolifassi/immunoprolifassi). Nel carcinoma *in situ* od in casi particolari di neoplasie papillari, il trattamento della neoplasia è affidato alla sola terapia endovesicale; si parla in tal caso di “chemioterapia” o “immunoterapia ablativa” (Pavone Macaluso et al., 2003).

6.1 Resezione endoscopica (TUR)

La resezione transuretrale (TUR) rappresenta il trattamento standard delle neoplasie vescicali superficiali papillari (stadio Ta-T1). L'intervento può essere condotto in anestesia generale o spinale.

L'intervento consiste nell'asportazione della porzione esofitica evitando di coagulare estesamente la base d'impianto, della quale si dovranno prelevare ulteriori campioni tissutali in cui sia rappresentata la tonaca muscolare sottostante (Pavone-Macaluso et al., 1998). La porzione esofitica e la base d'impianto devono essere inviate separatamente in modo che il patologo possa determinare la presenza o meno di invasione muscolare. È consigliabile inviare anche 3 – 4 campioni dei margini della lesione sottoposta a resezione endoscopica (Lopez-Beltran et al., 2004). Il prelievo di campioni di mucosa apparentemente sana “random” (*mapping vescicale*), che in passato veniva consigliato come manovra da effettuarsi addirittura in ogni caso, è oggi indicata solo se si ritiene probabile il riscontro di carcinoma *in situ* (van der Meijden et al., 1999; May et al., 2003). Quando indicato, il *mapping* va effettuato con pinze a freddo. Prelievi dell'uretra prostatica superficiali e profondi, questi ultimi con resettore su ambedue i lobi laterali della prostata, sono opportuni in presenza di carcinoma *in situ* vescicale e/o di neoplasie papillari multifocali ad alto rischio (Nixon et al., 2002).

Ancora in fase di valutazione è il ruolo della cistoscopia a fluorescenza dopo somministrazione di acido 5-aminolevulinico (ALA); questo fotosensibilizzante rende fluorescenti prevalentemente, ma non solo, le

aree neoplastiche: allo stato attuale i maggiori inconvenienti di tale metodica sono: la necessità di un prolungato contatto (circa due ore) della soluzione di ALA in vescica, la rilevante percentuale di falsi positivi, i costi elevati (Zaak et al., 2002).

6.2 Chemioterapia endovesicale

Indicazioni

La terapia medica delle neoplasie superficiali è prevalentemente un trattamento topico, ottenuto con l'instillazione endovesicale di un antiblastico, a scopo profilattico (adiuvante) nei confronti delle recidive degli uroteliomi dopo intervento di resezione endoscopica, elettrofolgorazione o fotocoagulazione laser (chemioprolifassi endovesicale) o a scopo terapeutico, sia esso radicale o citoriduttivo, nei confronti di uroteliomi superficiali multipli diffusi o del carcinoma *in situ* (chemioterapia endovesicale ablativa o "chemioresezione").

Le indicazioni della chemioterapia endovesicale sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1 Indicazioni alla chemioterapia endovesicale

a)	Terapia ablativa dei tumori superficiali multipli, diffusi, non eradicabili con la sola resezione endoscopica
b)	Terapia del carcinoma <i>in situ</i> (Tis), quando non indicato il BCG
c)	Profilassi delle recidive dopo trattamento endoscopico nei tumori a basso e medio rischio

Chemioterapia endovesicale ablativa

E' raramente impiegata nella pratica clinica (casi di malattia diffusa non trattabile con la resezione endoscopica). E' più spesso impiegata nell'ambito di studi clinici controllati di fase I-II con lo scopo di valutare tossicità ed attività di nuovi chemioterapici. In tali casi la maggior parte delle neoplasie, eccetto una (lesione *marker*), vengono asportate con la TUR: l'attività del farmaco viene valutata dalla sua capacità di eliminare la lesione *marker*. Gli studi di fase II ad oggi condotti, con gli agenti antiblastici comunemente adottati nella pratica clinica, quali la mitomicina C, la doxorubicina e la epirubicina, e con differenti schemi e posologie, hanno mostrato una percentuale di ablazione completa della

neoplasia compresa tra il 30% ed il 60% (Bouffieux et al., 1992; Bono et al., 1996; Witjes et al., 2000) (vedi anche paragrafo successivo).

Chemioterapia endovesicale adiuvante o profilattica

Numerosi studi hanno dimostrato che la chemioterapia endovesicale riduce il rischio di recidiva dei tumori vescicali superficiali dopo resezione endoscopica (Pawinski, 1996; Kurth et al., 1997; Solsona et al., 1999). Questo dato è stato confermato da una recente meta-analisi, relativa a 11 studi clinici randomizzati condotti complessivamente su 3703 pazienti (Huncharek et al., 2000), che ha dimostrato una riduzione della percentuale di recidiva del 44% rispetto alla sola TUR. Il beneficio profilattico nei confronti delle recidive non è solo di breve durata ma sembra protrarsi nel tempo, anche per oltre 10 anni (Solsona et al., 1999; Sylvester et al., 2004). Non è stato però dimostrato che la riduzione della recidività, indotta dalla chemioterapia endovesicale, si accompagni ad un significativo miglioramento della sopravvivenza (Pawinski et al., 1996; Huncharek et al., 2000).

I farmaci chemioterapici utilizzati a scopo profilattico sono stati numerosi (Witjes et al., 2000; Pavone-Macaluso et al., 2003), ma solo alcuni si sono dimostrati efficaci (Tabella 2). Di questi, solo mitomicina C, doxorubicina ed epirubicina hanno ottenuto in Italia l'approvazione ministeriale per l'uso endovesicale.

Tabella 2 Classificazione per efficacia e tossicità dei farmaci adottati nella terapia endovesicale

Gruppo 1	Attivi, dotati di tossicità relativamente lieve e prevalentemente topica: Doxorubicina, Epodyl, Mitomicina C, Epirubicina, Valrubicina
Gruppo 2	Attivi, possibilità di rilevante tossicità sistemica: Cisplatino (anafilassi), Thio-tepa (mielotossicità), BCG (infezione disseminata)
Gruppo 3	Dimostrati di moderata attività: Teniposide (VM-26)
Gruppo 4	Efficaci in sperimentazioni cliniche preliminari ma non sufficientemente testati: Gemcitabina, Daunorubicina, Mecloretamina, Mitoxantrone, Peptichemio, Etoposide (VP-16), TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor alfa), KLH (Keyhole Lympet Hemocyanin), associazioni di diversi antitumorali di nota efficacia o di uno di questi ultimi con agenti immunomodulanti.
Gruppo 5	Di scarsa efficacia in sperimentazioni cliniche preliminari: Bleomicina, Ciclofosfamide, Interferoni, Idarubicina, Metotressato, 5-Fluorouracile.
Gruppo 6	Non ancora provati su un numero sufficiente di pazienti: Alcaloidi della Vinca, Actinomicina D, Interleuchine, Meglumina – acido gammalinolenico.

Mitomicina C (MMC)

Ha un peso molecolare di 329 Dalton e ben si presta per l'uso endovesicale in quanto solo minimamente assorbita. La posologia varia da 20 a 60 mg con una concentrazione usualmente pari a 1 mg/ml. E' l'unico antiblastico che sia risultato di pari efficacia al BCG in uno studio randomizzato di profilassi endovesicale in pazienti a medio rischio di recidiva (Witjies et al., 1998). Oltre alla cistite chimica, sono stati anche riportati casi di calcificazione della mucosa vescicale che, talora, può coinvolgere l'intero spessore della parete. Gli effetti sistemici della mitomicina si manifestano come rash cutanei prevalenti alle mani ed al perineo (de Groot et al., 1991). Sono stati anche riportati rari casi di insufficienza renale o respiratoria (Thrasher et al., 1992).

Doxorubicina ed epirubicina

La doxorubicina (DXR) e il suo derivato, l'epirubicina (EPI), vengono utilizzate a dosi comprese rispettivamente tra 20 e 50 mg e tra 50 e 100 mg con una concentrazione pari a 1-2 mg/ml (Masters et al., 1999). Solo pochi studi randomizzati hanno paragonato i due farmaci per via endovesicale senza far emergere differenze clinicamente significative (Eto et al., 1994).

La cistite chimica, di varia intensità, è stata riportata nel 15% circa dei pazienti trattati e costituisce l'effetto collaterale più frequente. L'elevato peso molecolare di questi antiblastici, pari a 580 Da, e perciò superiore a quello della MMC, rende molto improbabile l'assorbimento attraverso la parete vescicale. Ciò malgrado sono riportati rari casi di tossicità sistemica, soprattutto utilizzando un regime di somministrazione precoce immediatamente dopo la TUR (Tsushima et al., 1998).

Gemcitabina

Anche se risultata efficace in studi pilota, la gemcitabina necessita di una più approfondita e vasta valutazione per il suo impiego endovesicale, in comparazione o in aggiunta alle modalità convenzionali di terapia, nella profilassi e terapia dei tumori vescicali superficiali (Dalbagni et al., 2002; Serretta et al., 2004).

Thiotepa

Viene utilizzato alla dose di 60 mg diluiti in 60 ml di soluzione fisiologica; sono state anche adottate dosi comprese tra i 30 ed i 90 mg, con una concentrazione pari a 1 mg/ml (Burnand et al., 1976; Zincke et

al., 1983). Il suo uso è limitato dal basso peso molecolare, 189 Da, che ne facilita il riassorbimento transmurale comportando tossicità midollare (mielotossicità) (Soloway et al., 1983). Si è dimostrato efficace in numerosi studi randomizzati malgrado in uno studio dell'MRC (*Medical Research Council*, 1994) non sia emerso nessun vantaggio rispetto alla sola TUR. Ciò potrebbe essere attribuibile alla dose relativamente bassa, 30 mg, adottata in tale studio, rispetto alle esperienze precedenti.

Altri antiblastici

La valrubicina è un analogo della doxorubicina, utilizzato a dosi di 400-800 mg, che si è dimostrato relativamente efficace, quale farmaco di seconda linea nei tumori refrattari al BCG, indicazione attualmente riconosciuta dell'FDA (Bahnson et al., 1998)

Il cisplatino, seppur efficace, non viene più adoperato per via endovesicale per la possibilità di severe reazioni anafilattiche (Bouffieux et al., 1991).

L'etoglucide (Epodyl) è un alchilante dal peso molecolare di 292 Da. Si è dimostrato efficace nel prevenire la recidiva nei confronti della sola TUR e ben tollerato in numerosi studi (Robison et al., 1977; Kurth et al., 1997). Non è più in commercio.

Il teniposide (VM26), un'epodofillotossina, si è dimostrato efficace, ma in minor misura rispetto alla doxorubicina, in uno studio randomizzato dell'EORTC, nei confronti della sola TUR (Schulman et al., 1992).

Altri agenti, quali un'epodofillotossina, l'etoposide (VP16) (Serretta et al., 1992) ed un derivato antrachinonico, il mitoxantrone (Serretta et al., 1993), sono stati solo preliminarmente sperimentati e dovrebbero essere ancora oggetto di più ampi studi che ne valutino la reale efficacia per l'uso endovesicale (Pavone-Macaluso et al., 2003).

Schemi di somministrazione ed indicazioni

Le linee guida dell'European Association of Urology (EAU) suggeriscono l'utilità di un'instillazione precoce (*early treatment*) di antiblastico, entro poche ore dalla TUR nella maggior parte dei pazienti affetti da neoplasia vescicale (Oosterlinck et al., 2002). L'*early treatment* presenta il vantaggio teorico di ridurre le recidive attribuibili al possibile impianto di cellule neoplastiche nelle aree lese dalle manovre endoscopiche (Oosterlinck et al., 1993). Una recente meta-analisi di 7 studi condotti su 1476 pazienti trattati con singola instillazione precoce di diversi antiblastici ha confermato una riduzione

della percentuale di recidiva dal 48.4% al 36.7% nei confronti della sola TUR (Sylvester et al., 2004). L'inizio della chemioprolifassi endovesicale mediante ripetute instillazioni, per lo più settimanali, 15-20 giorni dopo la TUR consente invece la guarigione della mucosa e limita la tossicità del trattamento. Il classico schema di chemioprolifassi consiste in 4-8 instillazioni settimanali (ciclo di attacco o induzione), a distanza variabile (ma non oltre 2 – 3 settimane) dalla TUR, seguite da una instillazione mensile per 6 – 12 mesi (ciclo di mantenimento).

Una qualsiasi condizione che riduca la compliance del paziente alla terapia, anche dettata da condizioni geografiche, deve far propendere per l'adozione di uno schema di singola instillazione precoce.

I risultati di numerosi studi indicano come l'efficacia profilattica della chemioterapia endovesicale dipenda sia dalle dosi e dalla concentrazione del farmaco sia dal numero di instillazioni eseguite e dallo schema adottato. Uno studio di chemioprolifassi precoce con mitomicina C entro 24 ore dalla TUR ha dimostrato maggior beneficio se alla singola instillazione immediata si facevano seguire 4 instillazioni a ritmo settimanale (Tolley et al., 1996).

Un recente studio randomizzato condotto con l'epirubicina (Koga et al., 2004) ha rilevato una correlazione statisticamente significativa tra efficacia profilattica, dosi e concentrazione adottate, indipendentemente dalla durata del trattamento.

Due studi randomizzati del Gruppo Urologico dell'EORTC hanno suggerito la maggiore efficacia di uno schema di mantenimento a ritmo mensile per un periodo di 12 mesi, soprattutto qualora non sia stato adottato uno schema di profilassi con inizio precoce dopo la TUR (Bouffieux et al., 1995).

La precisa identificazione dei principali fattori prognostici istologici, clinici e molecolari, consente di scegliere se e quale trattamento effettuare per ogni singolo paziente. Per i tumori a basso rischio (neoplasie papillari, uniche, primitive, di basso grado e stadio), con normalità del restante urotelio, può essere sufficiente l'unica instillazione effettuata nell'immediato periodo post-operatorio (Solsona et al., 1999; Oosterlinck et al., 2002). Alcuni Autori sostengono che per tali categorie di tumori a basso rischio, soprattutto al primo esordio, non sia necessaria alcuna terapia adiuvante, e che persino la TUR possa essere posticipata, in considerazione delle loro limitate potenzialità evolutive e della bassa aggressività biologica (Joudi et al., 2003; Donat et al., 2004).

Nelle neoplasie a medio rischio (con elevata recidività ma basso rischio di progressione), in accordo alle linee guida europee, è invece indicata la chemioterapia endovesicale (Oosterlinck et al., 2002). Il ricorso ad un regime di induzione con instillazioni a ritmo settimanale seguite da un eventuale schema di mantenimento mensile deve dipendere da fattori sia propri del tumore che del paziente. Nei tumori ad alto rischio è generalmente indicata l'immunoterapia con BCG ove si eccettuino condizioni topiche o sistemiche che ne controindichino l'uso (Pavone Macaluso et al., 2003) e casi selezionati nei quali si può anche far ricorso alla chemioterapia endovesicale (Serretta et al., 2004).

6.3 Immunoterapia endovesicale

L'immunoterapia può essere specifica o aspecifica: comunque esercita il suo effetto attraverso una risposta immunitaria e flogistica che coinvolge le cellule tumorali: non è stato ancora dimostrato con certezza un rapporto tra dose ed effetto.

BCG (Bacillo di Calmette e Guérin)

Nel 1976 comparve in letteratura la prima esperienza sul trattamento del tumore vescicale superficiale con BCG (ceppo attenuato di *Mycobacterium bovis*) (Morales et al., 1976). Da allora numerosi studi hanno supportato l'efficacia del BCG nel trattamento del carcinoma *in situ* (Tis) nella profilassi delle recidive dopo resezione endoscopica (TUR), nella prevenzione della progressione alla malattia infiltrante (Schenkman et al., 2002).

Meccanismo di azione

L'esatto meccanismo di azione del BCG non è stato identificato. E' noto che, dopo instillazione endovesicale, il BCG aderisce all'urotelio e stimola una risposta immunitaria locale e sistemica: i bacilli vengono "internalizzati" nelle cellule uroteliali esponendo delle glicoproteine di superficie che servono da antigeni per la risposta immunitaria. Non è comunque chiaro se l'effetto antitumorale sia dovuto ad una risposta umorale specifica verso l'antigene tumorale, ad una risposta cellulo-immediata oppure al rilascio locale di citochine (Ratliff et al., 1993).

Attività

Lo studio 39562 dell'EORTC sulla lesione marker ha dimostrato che il BCG è attivo nei confronti del carcinoma transizionale papillare della vescica (Mack et al., 2001). Analogamente altri studi hanno confermato l'impatto terapeutico del BCG nel carcinoma *in situ*, evidenziando tassi di risposta superiore al 70% (Lamm, 1992).

Schemi di trattamento e dosi

Nel secolo scorso sono stati sviluppati numerosi vaccini con ceppi derivati dal ceppo originario di Pasteur (Connaught, Tokyo, Tice, RINM ed altri). Tutti i ceppi commercializzati e testati nell'immunoterapia del carcinoma vescicale superficiale sono risultati attivi ed efficaci.

La dose ottimale di BCG da impiegare nel tumore vescicale superficiale non è ancora stata identificata. Diversi studi evidenziano comunque un rapporto diretto tra dose e tossicità, mentre l'efficacia appare simile tra regimi a dose piena e dose ridotta (Bassi et al., 1991; Martinez-Piñeiro et al., 1995).

Alla luce dei dati disponibili il trattamento ottimale con BCG prevede un'instillazione alla settimana per 6 settimane (ciclo di attacco o induzione) seguito da un ciclo di mantenimento con periodiche instillazioni ogni 3 settimane consecutive (ciclo di mantenimento o consolidamento). Pazienti sottoposti a trattamento di mantenimento presentano una riduzione delle recidive rispetto a coloro che non hanno ricevuto il ciclo di mantenimento (Lamm et al., 2000), con tassi di recidiva del 69% e dell'84% rispettivamente. Una recente meta-analisi (Sylvester et al., 2002) ha dimostrato che, oltre alla riduzione delle recidive, il BCG riduce anche il rischio di progressione, ma solo se venga adottato lo schema di mantenimento.

Un'altra modalità terapeutica proposta al fine di incrementare la risposta terapeutica è il ciclo addizionale, ovvero la ripetizione del ciclo di attacco in caso di mancata risposta al primo ciclo (Kavoussi et al., 1988; Bassi et al., 1992).

Indicazioni terapeutiche

Il trattamento endovesicale con BCG è limitato ai pazienti con tumore vescicale superficiale e multifocale e più precisamente in caso di:

- Carcinoma *in situ*, primitivo o associato (stadio Tis)
- Carcinoma papillare non infiltrante il connettivo sottouroteliale (stadio Ta, G1-G3)

- Carcinoma papillare infiltrante il connettivo sottouroteliale (stadio T1, G1-G3)
- Tumore residuo ad incompleta resezione (casi selezionati)
- Fallimento della chemioterapia intravesicale (neoplasie papillari multifocali recidive)

Tossicità

Disturbi locali, quali pollachiuria, tenesmo e stranguria, sono abituali nella maggior parte (>90%) dei pazienti sottoposti ad immunoterapia con BCG. I disturbi aumentano di intensità con le successive instillazioni per raggiungere l'acme alla 4^a instillazione. Un terzo dei pazienti riferisce ematuria macroscopica (Lamm, 1992).

Disturbi sistemici sono fortunatamente meno frequenti (Lamm, 1992): più comunemente i pazienti lamentano disturbi di tipo influenzale quali febbre, brividi, malessere, mialgie. In alcuni pazienti (~5%) la febbre supera i 38,5°C. Seppur rara, la peggior complicanza secondaria al trattamento con BCG è la sepsi ("BCGite"): febbre elevata e persistente, brividi scuotenti, sintomi/segni di infezione sistemica, ipotensione, shock sono caratteristici della BCGite. La BCGite mette in pericolo la vita del paziente e deve essere prontamente riconosciuta ed energicamente trattata (Lamm, 1992).

I disturbi causati dal BCG risentono della terapia sintomatica, ma soprattutto della terapia antitubercolare (Lamm, 1992).

Un recente studio di Autori israeliani ha messo in evidenza che la terapia endovesicale con BCG può determinare significative alterazioni dei parametri seminali (oligo-astenospermia, teratospermia). Tale fenomeno non è dovuto ad alterazioni ormonali e non si verifica nei pazienti trattati con Mitomicina C. Questo effetto può avere particolare rilevanza nei pazienti più giovani (Raviv et al., 2005).

Keyhole Limpet Hemocianin (KLH)

L'immunoterapia locale con KLH è stata descritta per la prima volta nel 1974 (Olson et al., 1974). Questa proteina, derivata da un mollusco marino, induce un'importante risposta cellulare mediata ed anticorporeale. Il KLH si è dimostrato equivalente alla Mitomicina, in uno studio randomizzato (Jurincic et al., 1988). La tossicità è incredibilmente nulla.

Interferone

Gli interferoni sono prodotti da numerose cellule in risposta a stimoli antigenici e sono dotati di attività antitumorale. L'interferon- α 2b si è dimostrato attivo nei confronti del carcinoma *in situ* con un rapporto direttamente proporzionale tra dose ed effetto terapeutico (Glasham, 1990). Altri studi in seguito hanno confermato questo dato.

Peraltro uno studio randomizzato ha dimostrato l'inferiorità del trattamento endovesicale con questo tipo di interferone rispetto alla MMC (Boccardo et al., 1994).

La combinazione di BCG ed interferone si è inoltre dimostrata superiore al singolo agente (Stricker et al., 1996; O'Donnell et al., 2000).

6.4 Terapia orale

Le forme orali di chemioprolifassi sono ovviamente molto attraenti, ma di efficacia ad oggi non confermata, sebbene i risultati preliminari con l'uso dell'etretinato, un retinoide somministrabile *per os*, appaiano promettenti (Studer et al., 1995; Sabichi et al., 1998). Le speranze nate per la terapia del carcinoma *in situ* alcuni anni fa nei riguardi di un immunostimolante orale, la bropirimina (Witjes et al., 1999), non sono state successivamente convalidate da una più vasta esperienza. Alte dosi di vitamine (vitamine A, E, B6, C) associate a minerali (zinco) sono state altresì proposte per limitare le recidive. In uno studio randomizzato, la supplementazione con alte dosi di vitamine/minerali ha potenziato in termini significativi l'azione del BCG (Lamm et al., 1994).

6.5 Studi comparativi

Per definire il trattamento ottimale delle neoplasie vescicali superficiali, sono stati condotti numerosi studi clinici randomizzati.

TUR versus TUR + chemioterapia

Numerosi studi comparativi multicentrici, che a cominciare dalla metà degli anni '70 hanno arruolato complessivamente diverse migliaia di pazienti, hanno dimostrato l'efficacia della chemioterapia endovesicale nella profilassi delle recidive quando paragonata alla sola TUR (Malstrom, 2003). Nessun vantaggio è ad oggi emerso relativamente al rischio di progressione o alla sopravvivenza (Pawinski et al., 1996;

Kurth et al., 1997). In particolare, lo studio EORTC 30751 (Schulman et al., 1982), che paragonava la terapia endovesicale adiuvante con thiotepa o teniposide alla sola TUR e lo studio EORTC 30790 (Bouffieux, 1991), che confrontava la sola TUR con la TUR seguita dall'uso profilattico di adriamicina ed etoglucide, hanno dimostrato già ad un follow-up medio di 18 mesi, come l'adozione di una chemioprolifassi endovesicale comportasse una significativa riduzione del tasso di recidiva e della percentuale di pazienti recidivanti (dal 47% al 22%) (Bouffieux, 1991). Sono stati recentemente pubblicati (Kurth et al., 1997) i risultati a lungo termine dello studio 30790 che paragonava la sola TUR alla chemioprolifassi dopo TUR con etoglucide o con doxorubicina in 443 pazienti affetti da carcinoma vescicale superficiale Ta, T1 o Tis. Il braccio di controllo con sola TUR venne chiuso precocemente al reclutamento per la maggiore incidenza di recidive emersa da un'analisi ad interim, dopo il reclutamento dei primi 206 pazienti. Il tasso di recidiva per anno è stato rispettivamente di 0.30, 0.30 e 0.68. Il tempo alla prima recidiva ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi sottoposti a chemioterapia endovesicale adiuvante ed il gruppo di controllo ($p < 0.001$), ma nessuna differenza è emersa tra i due farmaci in termini di prevenzione della recidiva. Nessuna differenza è invece emersa ad un follow-up medio di oltre 10 anni tra i 3 gruppi di pazienti in termini di progressione e sopravvivenza. Attualmente si ritiene che la chemioterapia endovesicale antiblastica sia un mezzo efficace per ridurre il numero di recidive dopo TUR, ma che essa sia incapace, a lungo termine, di ridurre la percentuale di progressione verso forme infiltranti e di migliorare la sopravvivenza (Pawinski et al., 1996).

E' degno di nota il fatto che dagli studi di fase III non è mai emersa una differenza clinicamente significativa tra i diversi antiblastici. Uno studio randomizzato ha dimostrato con ampia significatività statistica l'efficacia nei confronti della sola TUR di una singola instillazione di epirubicina entro 6 ore dall'intervento endoscopico in 399 pazienti con neoplasie singole primitive o con intervallo libero da recidiva superiore ai due anni (Oosterlinck et al., 1993). Anche pazienti a basso rischio di recidiva traggono perciò un significativo beneficio terapeutico da uno schema di chemioprolifassi, seppur costituito da una singola instillazione (Sylvester et al., 2004).

TUR versus TUR + BCG

I 6 studi clinici che hanno comparato la sola TUR con lo stesso trattamento endoscopico seguito dall'instillazione endovesicale di BCG hanno dimostrato un significativo vantaggio del BCG nel ridurre le recidive e la progressione di malattia (Tabella 3). Più specificatamente la capacità del BCG di ridurre la progressione alla malattia infiltrante è stata dimostrata in 3 studi randomizzati (Lamm et al., 1985; Herr et al., 1988; Witjes et al., 1993a).

Tabella 3 TUR+ BCG verso TUR, studi controllati

Autore	Recidive (%)		Beneficio (%)
	TUR	TUR + BCG	
Herr HW, 1986	95	42	53
Herr HW, 1988	100	35	65
Pagano F, 1991	83	26	57
Lamm DL, 1992	52	20	32
Melekos MD, 1993	59	32	27
Krege S, 1996	48	29	24

BCG versus chemioterapia

Studi randomizzati di confronto tra BCG e chemioterapici hanno dimostrato la superiorità del BCG nel ridurre le recidive di malattia papillare rispetto a thiotepa, doxorubicina, mitomicina C ed epirubicina (Debruyne et al., 1988; Jauhainen et al., 1990; Martinez-Piñeiro et al., 1990; Rübber et al., 1990; Lamm et al., 1991; Melekos et al., 1993; Witjes et al. 1993b) (Tabella 4).

Analoghi risultati sono stati riportati nel trattamento del carcinoma *in situ* (Lamm, 1992; Witjes et al., 2003): il beneficio terapeutico offerto dal BCG è tale da considerare il BCG come il trattamento di scelta di questa affezione (FDA americano).

Alla luce di quanto riportato il BCG potrebbe essere considerato l'agente più efficace nel trattamento del carcinoma vescicale superficiale (stadi Ta, T1, Tis). In una recente meta-analisi dei dati disponibili in letteratura, Hunchareck (2003) ha rivalutato rigorosamente i dati disponibili in letteratura per definire l'impatto terapeutico di chemio ed immunoterapia attraverso un'analisi basata su criteri di eleggibilità

estremamente rigidi dal punto di vista statistico. Solo 9 studi sono stati considerati valutabili.

Il numero di studi considerati è stato considerato accettabile, ma non ottimale: l'eterogeneità degli studi considerabili ha posto qualche problema interpretativo. La meta-analisi ha dimostrato che la superiorità del BCG nei confronti della chemioterapia è da dimostrare poiché molti degli studi finora pubblicati hanno incluso pazienti con precedenti trattamenti endovesicali.

In conclusione, allo stato attuale, non è possibile definire con certezza quale sia il miglior farmaco per il trattamento delle neoplasie vescicali superficiali e se l'immunoterapia con BCG sia superiore alla chemioterapia endovesicale.

Tabella 4 Chemioterapia verso immunoterapia: recidive (%)

Bibliografia	BCG	Thiotepa	Doxorubicina	Mitomicina C	P
Brosman SA, 1982	0	47%			<0.01
Rodriguez Netto JN, 1983	7%	43%			<0.01
Martinez-Piñeiro JA, 1990	17%	36%	43%		<0.01
BCG/Thiotepa	7%	42%			
Lamm DL, 1992	63%		83%		<0.02
BCG/ Doxorubicina	38%		63%		
Debruyne FMJ, 1988	30%			25%	NS
Jauhainen K, 1990	288%			62%	<0.01
Rübber H, 1990	35%			35%	NS
Lamm DL, 1992	20%			33%	<0.01
Witjes JA, 2000	29%			26%	NS
	34%				NS
BCG/Mitomicina	29%			36%	
BCG vs Chemioterapia	25%	43%			N.S.

6.6 La scelta del trattamento

La scelta del trattamento per la via topica deve tenere in considerazione, oltre all'efficacia (Tabella 2), anche altri aspetti, alcuni propri dei farmaci (caratteristiche fisico-chimiche, meccanismo d'azione, tossicità,

disponibilità e costo), altri propri del paziente (precedenti terapie, patologie associate).

Precedenti terapie

Una precedente radioterapia pelvica rappresenta una controindicazione all'uso topico della maggior parte degli antitumorali per l'elevata incidenza di cistiti chimiche che si sovrappongono alla flogosi attinica. In tali casi si può far ricorso a farmaci dotati di bassa tossicità sulla mucosa vescicale (interferoni, gemcitabina). Occorre, per altro valutare la *compliance* vescicale e la capacità di trattenere la minzione per un tempo sufficiente. La scelta del farmaco deve anche considerare precedenti trattamenti topici per evitare, ove possibile, fenomeni di resistenza crociata.

Patologia associata

Qualsiasi condizione di flogosi acuta o cronica dell'apparato urinario rappresenta una controindicazione al trattamento endovesicale per la più facile insorgenza di tossicità topica. La presenza di un significativo residuo post-minzionale (superiore a 50 ml) o di diverticoli vescicali predispongono alla insorgenza di cistiti chimiche per un prolungamento del tempo di contatto tra mucosa vescicale ed antitumorale. E' opportuno in tali casi provvedere al completo svuotamento vescicale, trascorso il tempo di contatto programmato, mediante cateterismo. E' auspicabile che i pazienti con ostruzione cervico-prostatica severa vengano sottoposti a terapia endoscopica disostruttiva in previsione di un trattamento endovesicale prolungato. Anche l'incontinenza urinaria, soprattutto nelle sue forme più severe, rappresenta una controindicazione al trattamento endovesicale per la frequente insorgenza di severe dermatiti chimiche.

Costi

Qualora l'efficacia e la tossicità siano simili, nella scelta di un farmaco deve essere preso in considerazione il costo (Tabella 5), aggiungendo alla spesa del farmaco in quanto tale anche quelle sostenute per la terapia degli effetti collaterali.

Tabella 5 Costo dei farmaci utilizzati in Italia nella terapia endovesicale (dati aggiornati al 2004)

Farmaco	Dose	Costo* (Euro)
BCG (immucyst)	81 mg	149.04
BCG (oncotice)	5 X 100 mil UFC	153.09
Doxorubicina	50 mg	110.23
Epirubicina	50 mg	132.61
Etoposide	100 mg	16.18
Gemcitabina	2000 mg	578.00
Interferone Alfa – 2b – ricombinante	50 mil U.I	451.38
Mitomicina C	40 mg	146.06
Mitoxantrone	20 mg	307.63
Tiotepa	30 mg	31.92

* per ogni instillazione

Bibliografia

- Bahnon R, Brosman S, Greenberg R. Multicenter efficacy and safety study of intravesical AD32 (valrubicin) in the treatment of patients with refractory bladder carcinoma in situ (abstract). *J Urol* 1998;159:145
- Bassi P, Pagano F, Dilani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garbuglio A. Low-dose BCG Bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J. Urol* 1991;146:32-35
- Bassi P, Milani C, Piazza N, Drago Ferrante GL, Meneghini A, Voltolina F, Garbuglio A, Tasca A, Pagano F. Efficacia di un ulteriore trattamento con Bacillo di Calmette-Guerin nelle recidive dopo iniziale risposta completa a BCG-terapia di neoplasie vescicali superficiali. *Acta Urologica Italica* 1992; S4:107-108
- Bassi PF. BCG (Bacillus of Calmette Guerin) Therapy of high-risk superficial bladder cancer. *Surgical Oncology* 2002;11:77-83
- Boccardo F, Cannata D, Rubagotti A et al. Prophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin or interferon alfa-2b: results of a multicentric Italian study. *JCO* 1994; 12:7-13
- Bono AV, Hall RR, Denis L, Lovisolo JA, Sylvester R. Chemoresection in Ta_ T1 bladder cancer. Members of the EORTC

- Genito-Urinary Group. *Eur Urol* 1996 ;29:385-90
- Bono AV, Lovisollo JA, Saredi G. Transurethral resection and sequential chemo-immunoprophylaxis in primary T1G3 bladder cancer. *Eur Urol* 2000; 37:478-83
 - Boufflioux CH. Intravesical adjuvant treatment in superficial bladder cancer. A review of the question after 15 years of experience with the EORTC-GU Group. *Scand. J Urol Nephrol* 1991;138:167-177
 - Boufflioux C, van der Meijden A, Kurth KH, Jakse G, Bono A, Hall R and members of the EORTC-GU: Objective response of superficial bladder tumors to intravesical treatment (including review of response of marker lesions). *Prog Clin Biol Res* 1992;378:29-42
 - Boufflioux CH, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Boeken Kruger C, De Pauw M, Sylvester R and members of the EORTC Genitourinary Group. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 EORTC randomized trials with mitomycin c and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995;153:934-941
 - Brosman SA. Experience with Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1982; 128:27-30
 - Burnand KG, Boyd PJR, Mayo ME, Shuttleworth KED, Lloyd-Davies RW. Single dose intravesical thiotepa as an adjuvant to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *Br J Urol* 1976;48:55-9
 - Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in Bacillus Calmette-Guerin refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2002;20:3193-98
 - De Groot AC, Conemans JM. Systemic allergic contact dermatitis from intravesical instillations of the antitumor antibiotic mitomycin c. *Contact Dermatitis* 1991;24:201-09
 - Debruyne FMJ, Van der Meijden AP, Goebbers ADH et al. BCG-RIVM versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer results of a randomized prospective trial. *Urology (suppl)* 1988;31:20-25
 - Donat SM, North A, Dalbagni G, Herr HW. Efficacy of office fulguration for recurrent low-grade papillary bladder tumors less than 0.5 cm. *J Urol* 2004;171:636-9
 - Eto H, Oka Y, Ueno K, et al. Comparison of the prophylactic usefulness of epirubicin and doxorubicin in the treatment of

- superficial bladder cancer by intravesical instillation: a multicenter randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;35: 46-51
- Farha AJ, Krauss DJ. Renal failure after intervesical mitomycin C. *Urol* 1989;34:216-17
 - Freeman, JA, Esrig D, Stein, JP. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995;76: 833-39
 - Glashan R. A randomised controlled study of intravesical alpha-2b interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1990;144:658-61
 - Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Oettgen HF, Melamed MR. Experience with intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder tumors. *Urology* 1985;25:119-23
 - Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Oettgen HF, Melamed MR. Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1986;135:265-7
 - Herr HW, Laudone VP , Badalament RA et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1450-1455
 - Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162:74-79
 - Herr HW and Sogani P. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2000;166:1296-1299
 - Huland H, Otto U. Use of mitomycin as prophylaxis following endoscopic resection of superficial bladder cancer. *Urology* 1985;26(4 Suppl.):32-35
 - Huncharek M, Geschwind JF, Whitterspoon B, Mc Garry R, Adcock D. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer:a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epid* 2000;53: 676-680
 - 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
 - Jakse G, Algaba F, Malmstrom P, Oosterlinck W: A Second-Look TUR in T1Transitional Cell Carcinoma:Why? *Eur Urol* 2004;45: 539–546

- Jauhainen K, Rintala E, Alfthan O and the Finnbladder Group. Immunotherapy (BCG) versus chemotherapy (MMC) in intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer. In: *deKernion JB. Ed. Immunotherapy of Urological Tumors. Edinburgh Churchill Livingstone: 1990:13-60*
- Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, Konety BR. Contemporary management of superficial bladder cancer in the United States: a pattern of care analysis. *Urol 2003;62: 1083-1088*
- Jurincic CD, Engelmann U, Gasch J, Klippel KF. Immunotherapy in bladder cancer with keyhole-limpet hemocyanin: a randomised study. *J Urol 1988; 139:723-6*
- 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; 171:153-157*
- Krege S, Giani G, Meyer R et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol 1996; 156:962-6*
- Kurth K, Tunn U, Schroeder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, Ten Kate F, de Pauw M, Sylvester R and members of the EORTC Genitourinary Group. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol 1997;158: 378-84*
- Lamm DL. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol 1985;134:40-7*
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanisic TH, Smith HA, Sullivan J, Sarosdy MF, Crissman JD and Coltman CA. A randomised trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *New Engl J Med ; 1991: 325(17): 1205-1209*
- Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. In *Lamm DL. Ed. The Urologic Clinics of North America, Philadelphia PA: W.B. Saunders Co. 1992;19:573-580*
- Lamm DL, Van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA,

- Catalona WJ, Herr HW et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin in intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 596-600
- Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, vanGilder PF, Rach JF, DeHaven JI. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol* 1994;151:21-6
 - Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B et al. SWOG 8795:A randomized comparison of bacillus Calmette-Guèrin and mitomycin-C prophylaxis in stage Ta and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 1995;1:119-126
 - Lamm DL, Riggs DR, Traynelis C et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995; 153:1144-50
 - Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter and renal pelvis. *Eur Urol* 2004; 45:257-6
 - Malmstrom PU. Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Critical Reviews in Oncology . Hematology* 2003;47:109-126
 - Martinez-Piñeiro JA, Leon JJ, Martinez-Piñeiro L Jr, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J, Garcia Matres MJ Carcamo. Bacillus Calmette-Guérin versus Doxorubicin versus Thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1990; 143: 502-506
 - Masters JR, Popert RJ, Thompson PM, Gibson D, Coptcoat MJ, Parmar M. Intravesical chemotherapy with epirubicin: a dose response study. *J Urol* 1999;161:1490-3
 - May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer.*Eur Urol* 2003;44:47-50
 - Medical Research Council Working Party on Urological Cancer, Subgroup on Superficial Bladder Cancer. The effect of intravesical thiotepa on tumour recurrence after endoscopic treatment of newly diagnosed superficial bladder cancer. A further report with long-term follow-up of a Medical Research Council randomized trial. *Br J Urol* 1994;73:632-5
 - Melekos MD, Chinis HS, Paranychianakis GS, Dauaer HH. Intravesical 4'-epi-doxorubicin (epirubicin) versus bacillus Calmette-Guérin. A controlled prospective study on the prophylaxis

- of superficial bladder cancer. *Cancer* 1993; 72:1749-1755
- Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JA, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167: 502-505
- O'Donnell MA, Downs TM, deWolf WC. Co-administration of INF alpha 2b with low dose is effective in patients with superficial bladder cancer who failed BCG. *J Urol* 2000;163(suppl):152
- Olsson CA, Chute R, Rao CN. Immunologic reduction of bladder cancer recurrence rate. *J Urol* 1974; 111:173-6
- Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R, members of the EORTC Genitourinary Group. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical installation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993;149:749-52
- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom P, Stöckle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105-112
- Pagano F, Bassi PF, Dilani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garbeglio A. A low dose bacillus Calmette-Guérin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol* 1991;146:32-5
- Paoletti P. Chirurgia endoscopica. In: Pavone-Macaluso M. Trattato di Urologia. Torino, *UTET* 1995;1115-48
- Pavone-Macaluso M, Serretta V, Pavone C. Surgical treatment of bladder tumours. In : *Whitfield HN, Hendry WF, Kirby RS, Duckett JW. (eds): Textbook of genitourinary surgery. Blackwell Science, London 1998; 1174-1193*
- Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MKB, Bijnens L. A combined analysis of EORTC and MRC clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta T1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 156:1934-40
- Raviv G, Pinthus JH, Shefi S, Mor Y, Kaufman-Francis K, Levron J, Weissenberg R, Ramon J, Magdar I. Effects of intravesical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis. *Urology* 2005; 65: 765 - 767
- Robinson MRG, Shelly MB, Richards B et al. Intravesical epodyl in the management of bladder tumors: combined experiences of the Yorkshire Urological Cancer Research Group. *J Urol* 1977;11:972

- Rodriguez Netto Junior N, Lemos GC. A comparison of treatment methods for prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. *J Urol* 1983;129:33-34
- Rübber H, Graf-Dobberstein C, Ostwald R, et al. Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete resection of superficial bladder cancer: mitomycin C. vs BCG Connaught vs TUR alone. In deKernion JB. Ed. Immunotherapy of Urological Tumors. *Edinburgh, Churchill Livingstone; 1990:27-36*
- Sabichi AL, Lerner SP, Grossman B, Lippman SM. Retinoids in the chemoprevention of bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 1998;10:479-84
- Schulman CC, Robison M, Denis L, Smith P, Viggiano G, de Pauw M, Dalesio O, Sylvester R and members of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Prophylactic chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: an EORTC randomized trial comparing thiotepa, an epipodophyllotoxin (VM26) and TUR alone. *Eur Urol* 1982;8:207-212
- Serretta V, Ingargiola GB, Pavone-Macaluso M. The role of epipodophyllotoxin derivatives in bladder cancer. *Seminars in Oncology* 1992;19:81-84
- Serretta V, Corselli G, Pavone C, Pavone-Macaluso M. Intravesical mitoxantrone in superficial bladder cancer tumours (Ta-T1). *Eur J Cancer* 1993;29:1899-1900
- Serretta V, Pavone C, Galuffo A, Dispensa N, Vella M, Caramia M, Pavone-Macaluso M. A phase I-II study on intravesical gemcitabine in superficial bladder papillary tumors. American Urological Association, AUA '04 – San Francisco May 8-13, (Abstr 272). *J Urol* 2004;171 (Suppl.4):72
- Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: Recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur Urol* 2004; 45:730-36
- Soloway MS, Ford KS. Thiotepa induced myelosuppression: review of 670 bladder instillations. *J Urol* 1983; 130:889-91
- Solsona E, Iborra I, Riccs IV, Maruas IL, Casanova I, Dumont R. Effectiveness of a single immediate MMC instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long term followup. *J Urol* 1999;161:1120-3

- Stricker P, Pryor K, Nicholson T, Goldstein D, Golovsky D, Ferguson R, et al. BCG plus interferon alpha 2b in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1996;48:957-62
- Studer UE, Jenzer S, Biedermann C, Chollet D, Kraft R, von Toggenburg H, Vonbank F. Adjuvant treatment with a vitamin A analogue (etretinate) after transurethral resection of superficial bladder tumours. Final analysis of a prospective, randomized multicenter trial in Switzerland. *Eur Urol* 1995;28:284-90
- Sylvester RJ, van der Meijden APM, 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;168:1964-70
- Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:529-39
- Tolley DA, Parmar MKB, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow-up. *J Urol* 1996;155:1233-38
- Tsushima T, Miyaj Y, Noda M, Nasu Y, Kumon H, Ohmori H. Absorption of epirubicin instilled intravesically immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer. *Urol Int* 1998;60:161-4
- van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C, Members of the EORTC GU Group Superficial Bladder Committee. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1999;35:267-71
- Witjes JA, Fransen MP, Van der Meijden AP et al. Use of maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder cancer. Long-term follow-up of a randomised phase 2 study. *Urol Int* 1993a;51:67-72
- Witjes JA, Van der Meijden A, Witjes JP et al. Randomized prospective study comparing intravesical instillations of mitomycin-C, BCG-TICE and BCG-RIVM in pta-pt1 tumors and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South-East Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1993b;29A:1672-1676
- Witjes JA, Caris CTM, Mungan NA et al. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin-C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin-C alone in patients

- with superficial bladder cancer. *J Urol* 1998;160: 1668-1672
- Witjes WP, Konig M, Boeminghaus FP et al. Results of a European comparative randomized study comparing oral bropirimine vs. intravesical BCG treatment in BCG-naïve patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. European Bropirimine Study Group. *Eur Urol* 1999;36:576-81
 - Witjes JA, Mungan NA, Debruyne FMJ. Management of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy : an update. *Urology* 2000;56:19-21
 - Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P. Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 2002; 95: 1234-8
 - Zincke H, Utz DC, Taylor WF, Myers RP, Leary FJ. Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Urol* 1983; 129:505-9

7.0 TERAPIA DEL CARCINOMA VESCICALE INFILTRANTE (MUSCOLO-INVASIVO)

Premessa

Il carcinoma muscolo-infiltrante rappresenta il 60-90% di tutte le neoplasie che sono asportate chirurgicamente.

Ancora oggi questa neoplasia rappresenta una condizione morbosa ad elevata letalità e problematica dal punto di vista del trattamento che, oltre ad assicurare il miglior controllo possibile della malattia a livello locale e sistemico, deve porsi l'obiettivo di rispettare il più possibile l'integrità della funzione urinaria e di quella sessuale, cercando altresì di contenere l'incidenza delle complicanze e delle sequele anche di tipo metabolico. La pianificazione terapeutica deve pertanto tenere conto delle indicazioni all'impiego dei singoli trattamenti loco-regionali, alla luce anche dello *skill* chirurgico e delle *facilities* di tipo tecnologico e strumentale, ma fare anche i conti con la contraddittorietà dell'evidenza scientifica relativa al trattamento di tipo multimodale. Qui, ancor più che in altre situazioni neoplastiche, è sentita pertanto l'esigenza di un approccio multidisciplinare, allo scopo di personalizzare il trattamento sulla base del rischio e di controllare nel tempo le sequele.

7.1 Chirurgia

Terapia chirurgica a cielo aperto: cistectomia radicale

Definizione ed indicazioni

La cistectomia radicale è il trattamento standard del tumore invasivo della parete muscolare della vescica (pT2 o più) ed è inoltre indicata, nella neoplasia vescicale superficiale ad alto rischio di progressione, non responsiva all'immunoprofilassi intravesicale con BCG (Tis, Ta-T1/G3) e in caso di altra neoplasia pelvica infiltrante la vescica.

La procedura chirurgica standard si esegue a cielo aperto. Nell'uomo comprende l'asportazione di vescica, prostata, vescicole seminali, deferenti e linfonodi pelvici. Nella donna si asportano vescica, utero, annessi, parete anteriore della vagina e linfonodi pelvici.

Standards tecnici

In urologia, la cistectomia è considerata l'intervento oncologico di maggiore difficoltà tecnica. Indici di qualità di un Centro in cui si esegue la cistectomia radicale sono la mortalità peri-operatoria, i margini chirurgici e il numero di linfonodi esaminati. Knap e colleghi riportano una mortalità del 2% su 268 casi con età media di 65 anni ed un tasso di riesplorazione chirurgica, per complicanze, del 17% (Knap et al., 2004). Lo studio EORTC pubblicato nel 1999 ha evidenziato una mortalità legata alla procedura chirurgica del 3.7% su 976 pazienti (EORTC-GU Group, 1999). Ghoneim e colleghi hanno eseguito 1026 cistectomie radicali, 764 in uomini e 262 in donne di età media molto bassa, 43 anni: la mortalità è risultata del 4% (Ghoneim et al., 1997). Stein e collaboratori (2001) riportano una mortalità peri-operatoria del 2.5% su 1054 pazienti con età media pari a 66 anni. Una mortalità peri-operatoria superiore al 4% costituisce un indice di qualità non elevata, a meno che la casistica non comprenda un numero inusuale di pazienti di età avanzata ed in stadio avanzato di malattia.

Si considera accettabile una percentuale globale di margini chirurgici positivi del 10%, 15% nei pT3-pT4 e del 20% nella cistectomia di salvataggio. Inoltre, il numero medio di linfonodi prelevati per paziente dovrebbe essere di 10-14 in caso di linfadenectomia pelvica standard, anche se il numero di linfonodi effettivamente esaminato dipende sia dal chirurgo che dal patologo (Herr et al., 2004). Il numero minimo di cistectomie radicali stimato per il raggiungimento di tali standard qualitativi è pari a 10 per anno per Centro (Herr et al., 2004).

Controllo oncologico

Le serie di cistectomie radicali eseguite in un singolo Centro, con il maggior numero di pazienti e riportate in letteratura sono quelle descritte da Ghoneim (1997), relativamente al centro di Mansoura, da Stein (2001), relativamente al centro di Los Angeles e da Bassi (1999), relativamente al centro di Padova. Per numerosità ed omogeneità si tratta sicuramente degli studi più rappresentativi in letteratura.

La sopravvivenza dopo cistectomia radicale è stadio e grado dipendente: nello studio di Ghoneim su 1.026 pazienti il tasso a 5 anni fu del 73% per lo stadio pT1, 65.5% per lo stadio pT2, 46.9% per lo stadio pT3a, 31% per lo stadio pT3b, 19% per lo stadio pT4; nello studio di Bassi fu del 94% per lo stadio pT0, 78% per lo stadio pTis, 69% per gli stadi pTa e pT1, 63% per lo stadio pT2, 53% per lo stadio pT3a, 32.5% per lo stadio pT3b e 28% per lo stadio pT4 su 369 pazienti.

Analogamente, il coinvolgimento dei linfonodi peggiora la prognosi. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore allo stadio pN0 è del 53% nel primo studio e del 64.5% nel secondo; per lo stadio pN+ rispettivamente del 23% e del 14.5%. I tumori N+ erano il 18.3% nella prima serie ed il 21% nella seconda.

Per i tumori di grado 1, la sopravvivenza a 5 anni riportata nello studio di Ghoneim e nello studio di Bassi fu rispettivamente del 58.3% e 70%, per i tumori di grado 2 del 49.1% e 59% e per i tumori di grado 3 del 26.4% e 52%.

Stein definisce i seguenti sottogruppi di pazienti (Stein et al., 2001):

- stadio pT0, pTa, pT1, pTis: malattia organo-confinata e assenza di linfonodi metastatici (pN0);
- stadio pT2 o più: malattia extra-vescicale e assenza di linfonodi metastatici;
- presenza di linfonodi positivi (pN+).

La sopravvivenza a 5 e 10 anni per il primo gruppo fu rispettivamente del 78% e 56% e per il secondo gruppo del 47% e 27%, per il terzo gruppo del 31% e 23%. Globalmente, il 48%, il 54% e il 66% dei pazienti sopravvissero a 5 anni rispettivamente nella serie di Ghoneim, Bassi e Stein.

Linfadenectomia

La linfadenectomia ha sicuramente un significato di stadiazione. In effetti, in tutte le casistiche sino a qui considerate sia in analisi univariata che in multivariata è un fattore prognostico indipendente che influisce sulla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale e linfadenectomia pelvica. Potrebbe, però, anche essere curativa quando il coinvolgimento linfonodale è limitato. La frequenza con cui si riscontrano linfonodi metastatici fu del 18.3% nella serie di Ghoneim (Ghoneim et al., 1997), del 23% nella serie di Stein (Stein et al., 2001) del 20% nella serie di Herr (Herr et al., 2004) e del 21% nella serie di Bassi (Bassi et al., 1999). Il coinvolgimento linfonodale correla in ogni studio con lo stadio patologico, sebbene in analisi multivariata sia un fattore prognostico indipendente.

Nel 1982, Skinner (Skinner et al., 1982) per primo ha sostenuto il potenziale curativo di una meticolosa dissezione linfonodale. Nel 1993, Lerner (Lerner et al., 1993) ha retrospettivamente analizzato una serie di 591 cistectomie radicali associate a linfadenectomia pelvica eseguite dal 1971 al 1989. Il tasso di positività linfonodale è risultato pari al 22%. La

sopravvivenza a 5 anni (di tale serie) era influenzata negativamente solo da un coinvolgimento di 6 o più linfonodi all'esame patologico. In una casistica di 140 pazienti risultati pN+ alla istologia definitiva, Vieweg (Vieweg et al., 1993) ha evidenziato una sopravvivenza a 5 anni dopo cistectomia radicale nei pazienti con linfonodi positivi e tumore confinato alla vescica del 52% contro il 23.4% dei pazienti con linfonodi positivi e tumore extravesicale. Nella serie di Stein (Stein et al., 2001), la differenza di sopravvivenza a 5 e 10 anni a favore dei pazienti pN+ e malattia organo-confinata è risultata statisticamente significativa (45% e 37% verso 25% e 17% rispettivamente per i pazienti pN+ e malattia extravesicale). Analogamente, considerando esclusivamente i pazienti pN+, la prognosi era peggiore nel sottogruppo con 6 o più linfonodi metastatici. Viene, quindi, sostanzialmente confermato quanto riportato dagli studi precedenti. La prognosi peggiora quindi quanto maggiore è il numero di linfonodi coinvolti e specialmente se alle metastasi linfonodali è associata una neoplasia extravesicale piuttosto che organo confinata. Nel 2001, Mills (Mills et al., 2001) introduce il concetto che non è importante solo il numero di linfonodi coinvolti o l'estensione del tumore nella vescica per definire la prognosi di un paziente in stadio pN+. In una serie di 591 cistectomie radicali e linfoadenectomie pelviche consecutive, eseguite dal 1971 al 1989, la percentuale di pN+ è stata del 18%. La sopravvivenza mediana in tale gruppo di rischio è di circa 20 mesi. La sopravvivenza mediana fu di 93 mesi nei pazienti senza perforazione della capsula linfonodale e 64 mesi nei pazienti con metastasi linfonodali di diametro massimo di 0.5 cm. Hanno quindi un significato prognostico l'estensione della neoplasia all'interno del linfonodo ed il suo diametro.

La domanda, a cui fondamentalmente non si è ancora in grado di rispondere, è quanto debba essere effettivamente estesa la linfoadenectomia.

Poulsen (Poulsen et al., 1998) ha confrontato una serie di 126 pazienti sottoposti a cistectomia radicale e linfoadenectomia estesa (iliaci comuni, esterni, interni, presacrali, otturatori) con una serie di 68 pazienti sottoposti a cistectomia radicale e linfoadenectomia limitata (iliaci esterni, otturatori). Tutti gli interventi sono stati eseguiti dallo stesso operatore. Nei pazienti con neoplasia organo confinata, la probabilità di progressione pelvica e a distanza a 5 anni è risultata significativamente inferiore nella prima serie, rispettivamente 2% e 7% verso 10% e 21%.

E' interessante notare che la frequenza di metastasi linfonodali fu sostanzialmente identica e pari al 26% (Poulsen et al., 1998). Herr (Herr

et al., 2003) ha evidenziato che maggiore è il numero di linfonodi rimossi, maggiore è la percentuale di linfonodi positivi, ma il numero di linfonodi positivi non è risultato un fattore prognostico indipendente nell'analisi multivariata. In un'analisi retrospettiva condotta da Ghoneim su una serie di 481 cistectomie radicali con linfoadenectomia pelvica (Ghoneim et al., 1997), il numero di linfonodi rimossi non correla significativamente con il numero di linfonodi positivi e con la sopravvivenza, nonostante la media del numero di linfonodi prelevati, 18, sia la più alta riportata in letteratura. Invece, nei pazienti pN+ hanno un significato prognostico indipendente lo stadio pT e il numero di linfonodi positivi (Abdel-Latif et al., 2004).

Attualmente non è chiaro quanto debba essere estesa la linfoadenectomia in corso di cistectomia radicale. E' nella media dei migliori Centri asportare un numero di 10–14 linfonodi per intervento (Herr et al., 2004). E' invece chiaro il significato prognostico della procedura. Solo uno studio prospettico con mappaggio dei linfonodi prelevati ed estensione della linfoadenectomia sopra la pelvi potrà indicare l'estensione realmente necessaria della linfoadenectomia associata a cistectomia radicale ai fini di una corretta prognosi.

Risparmio dell'uretra

La neovescica ortotopica è la derivazione urinaria di prima scelta dopo cistectomia radicale.

Essa consiste nella creazione di un serbatoio con intestino opportunamente detubularizzato e riconfigurato e nell'anastomosi prossimale con gli ureteri e distale con l'uretra. Consente quindi la minzione *per uretram*. Il risparmio dell'uretra in corso di cistectomia radicale è ovviamente un prerequisito fondamentale per poter eseguire tale derivazione urinaria.

Nella donna, Coloby (Coloby et al., 1994) ha rivisto 47 campioni prelevati consecutivamente durante la cistourectomia eseguita per carcinoma vescicale. Il coinvolgimento uretrale era presente nel 7% delle pazienti. In tutti i casi era coinvolto il collo vescicale. Inoltre, in tutte queste pazienti era presente almeno uno dei seguenti reperti: stadio di malattia vescicale pT3 o più, grado 3, carcinoma *in situ* associato, invasione vascolare o linfatica.

Stenzl (Stenzl et al., 1995) ha rivisto una serie di 356 pazienti operate per neoplasia vescicale dal 1973 al 1992 con un follow-up mediano di 5.5 anni. Solo 7 pazienti su 356 presentavano un coinvolgimento uretrale

e in ogni caso era presente contemporaneamente neoplasia sul collo vescicale.

Stein (Stein et al., 1995) ha rivisto l'istologia di 67 casi consecutivi di cistectomia radicale per carcinoma vescicale nella donna. In 9 pazienti era presente un coinvolgimento uretrale (13%) ed in tutte le pazienti il collo vescicale era interessato dalla neoplasia. Queste pazienti erano più comunemente affetti da neoplasia ad alto grado o stadio o con linfonodi metastatici.

Analogamente, Chen (Chen et al., 1997) ha eseguito una revisione anatomopatologica di 115 casi provenienti da pazienti operate di cistectomia radicale per carcinoma vescicale uroteliale dal 1985 al 1995 ed ha correlato i risultati al coinvolgimento uretrale secondario verificatosi nell'8% delle pazienti. L'unico fattore di rischio per recidiva uretrale, in analisi multivariata, è risultato essere il coinvolgimento del collo vescicale, sebbene vi fossero 2 casi di recidiva uretrale senza coinvolgimento del collo vescicale.

Ali-El-Dein (Ali-El-Dein et al., 2004), del gruppo di Mansoura, ha pubblicato uno studio prospettico sulla recidiva uretrale nella donna. Dal 1995 al 2001 sono state operate di cistectomia radicale 239 pazienti. In assenza di linfadenopatie pelviche evidenziate alla TC o alla palpazione intra-operatoria o di neoplasia sul collo vescicale o sulla parete vaginale, le pazienti sono state considerate eleggibili per il risparmio dell'uretra e per una derivazione ortotopica, qualora le biopsie del margine uretrale al congelatore fossero risultate negative. 145 pazienti hanno alla fine ricevuto una neovesicica ortotopica e solo 2 (1.4%) hanno successivamente sviluppato recidive uretrali isolate.

Pertanto, nella donna la presenza di neoplasia sul collo vescicale è considerata l'unica controindicazione oncologica al risparmio dell'uretra.

Nell'uomo, su una casistica di 349 pazienti, Beahrs e Zincke (1984) riportano un rischio di recidiva uretrale a 5 e 10 anni nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale, rispettivamente del 9% e 17%. Gli Autori concludono pertanto che, in caso di mancato interessamento dell'uretra al momento della cistectomia, non è giustificata l'uretrectomia profilattica. In una serie di 140 cistectomie radicali consecutive nell'uomo, pubblicata da Baron nel 1989 (Baron et al., 1989), si sono registrate 11 recidive uretrali (8%). Nella stessa serie, 9 pazienti sono stati sottoposti a cistectomia radicale e contestuale uretrectomia per carcinoma *in situ* dell'uretra prostatica o coinvolgimento dell'uretra prostatica per estensione del tumore

vescicale. Nove dei pazienti con recidiva uretrale e 4 dei pazienti sottoposti ad uretrectomia profilattica sono deceduti.

Freeman nel 1996 (Freeman et al., 1996) ha identificato i fattori di rischio di recidiva uretrale dopo cistectomia, descrivendo una serie di 174 pazienti sottoposti a neovescica ortotopica ileale e 262 a diversione cutanea. In 34 pazienti è stata osservata la recidiva uretrale ad un tempo mediano di 1.6 anni dopo la cistectomia radicale. Il rischio di recidiva uretrale a 5 anni fu pari al 7.9%.

Il carcinoma *in situ* e la multifocalità non sono risultati fattori di rischio indipendenti. Il coinvolgimento dell'uretra prostatica, specialmente l'invasione dello stroma, aumentava invece il rischio di recidiva uretrale in maniera significativa e indipendente. La derivazione ortotopica era invece un fattore indipendente favorevole. Nel gruppo di pazienti con neovescica ortotopica la frequenza di recidiva uretrale a 5 anni fu del 2% contro il 9% nei pazienti con diversione cutanea. E' da tenere presente che l'esecuzione di tale derivazione nel gruppo di Skinner prevede un esame del margine uretrale al congelatore (Freeman et al., 1996).

Questi risultati sono stati confermati da parte dello stesso gruppo nel 1999, dopo un follow-up mediano di 12 anni, in una serie di 694 pazienti sottoposti a cistectomia radicale: 348 pazienti (pari al 51%) sottoposti a diversione cutanea e 346 (49%) sottoposti a derivazione ortotopica. In 39 pazienti (7%), 8 con derivazione ortotopica e 31 con diversione cutanea, è stata osservata una recidiva uretrale con un tempo mediano alla recidiva di 24 mesi. La presenza di qualsiasi tipo di coinvolgimento prostatico incrementa significativamente il rischio di recidiva uretrale ($p=0.05$), specialmente l'invasione dello stroma ($p=0.01$). Come prima descritto, il gruppo sottoposto ad ortotopica è significativamente e indipendentemente a più basso rischio (Stein et al., 1999).

Il valore predittivo dell'esame intra-operatorio del margine uretrale e delle biopsie uretrali pre-operatorie è stato recentemente studiato da Leuret (Leuret et al., 1998). Dal 1982 al 1986, 118 pazienti maschi sono stati sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma vescicale. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a biopsie endoscopiche lateromontanali 2 settimane prima dell'intervento e ad esame intra-operatorio del margine uretrale al congelatore. Il disegno dello studio prevedeva che solo l'esame intra-operatorio fosse dirimente per decidere se risparmiare l'uretra. In totale sono stati individuati 12 pazienti con coinvolgimento dell'uretra con entrambe le metodiche ed è stata quindi eseguita l'uretrectomia profilattica. Nei rimanenti 106 pazienti, l'esame al congelatore è stato negativo, comprendendo 9 pazienti con biopsie pre-

operatorie positive. A 10 anni di follow-up non è stata evidenziata alcuna recidiva uretrale (Lebret et al., 1998).

Da quanto detto, si evince che l'evidenza di neoplasia in un margine uretrale distale prelevato caudalmente all'apice prostatico è l'unica controindicazione oncologica al risparmio dell'uretra nell'uomo, specialmente in presenza di un coinvolgimento dell'uretra prostatica da parte della neoplasia vescicale.

Rispettando questi criteri, la frequenza di recidiva uretrale isolata è molto bassa. Un recente lavoro del gruppo di Mansoura riporta i risultati a lungo termine di 450 cistectomie radicali seguite da derivazione ortotopica per cancro vescicale. Dal 1992 al 2000 sono stati operati 353 uomini e 97 donne, il follow-up medio è di 38 mesi. Soltanto in 2 uomini ed in 1 donna si è avuta una recidiva uretrale isolata (Abol-Enein et al., 2001). Analogamente, in una serie di 166 cistectomie radicali e derivazione urinarie ortotopiche consecutive in pazienti maschi, eseguite tra il 1990 e il 1999, ad un follow-up mediano di 2.7 anni, sono state osservate 2 sole recidive uretrali isolate (Steven et al., 2000).

Cistectomia nella donna e risparmio dei genitali femminili

Recentemente, il concetto di chirurgia di risparmio nella cistectomia radicale è stato spinto sino a mettere in discussione la necessità di asportare con la vescica la parete anteriore della vagina, l'utero e gli annessi.

Chen nel 1997 (Chen et al., 1997) ha eseguito una revisione anatomo-patologica di 115 casi di pazienti operate di cistectomia radicale per carcinoma vescicale uroteliale dal 1985 al 1995, nelle quali sono stati asportati uretra, parete anteriore della vagina, utero e annessi. Il coinvolgimento della vagina o della cervice uterina era presente in 6 casi (5%).

Nello stesso anno Stein (Stein et al., 1997) riportava una serie di 34 donne operate di cistectomia radicale con asportazione routinaria dei genitali femminili e ricostruzione ortotopica della neovescica. Criteri di esclusione erano un margine intra-operatorio positivo del moncone uretrale distale o la presenza, prima dell'intervento, di neoplasia sul collo vescicale o sull'uretra riscontrata mediante uretrocistoscopia. In questa serie, 12 pazienti (42%) presentavano neoplasia extravescicale, di cui 6 (21%) infiltrazione del pericistio o dei genitali femminili in assenza di metastasi linfonodali. Il numero effettivo di pazienti con coinvolgimento dei genitali femminili non è riportato.

Groutz riporta una serie di 37 cistectomie radicali nella donna, di cui 34 valutabili al follow-up (Groutz et al., 1999). Solo in un caso è stato osservato all'esame istologico il coinvolgimento dell'utero e solo in un caso è stata osservata, durante il follow-up, una metastasi alla vagina ed in un caso all'ovaio.

Schoenberg (Schoenberg et al., 1999) ha rivisto una serie di 46 pazienti operate di cistectomia radicale dal 1984 al 1997. Solo in 2 (4%) casi è stato riscontrato coinvolgimento della vagina e della cervice. In seguito a questa osservazione, l'Autore ha proposto il risparmio della parete vaginale anteriore e della cervice uterina o dell'intero utero in assenza di un grossolano coinvolgimento di vagina o cervice, linfadenopatie evidenti o coinvolgimento del collo vescicale alla cistoscopia pre-operatoria.

Chang nel 2002 (Chang et al., 2002) ha revisionato 68 casi di cistectomia radicale in pazienti femmine eseguite tra il 1994 ed il 2000. In 26 casi l'utero era assente, per una pregressa isterectomia in 24 casi e per deliberato risparmio in 2 casi in cui è stata eseguita una derivazione ortotopica. Dei 40 casi con genitali femminili inclusi nel pezzo operatorio, solo in 3 è stata riscontrata infiltrazione dell'utero, che peraltro era già stata sospettata intra-operatoriamente.

Ali-El-Dein (Ali-El-Dein et al., 2004) in uno studio prospettico sulla recidiva uretrale dopo cistectomia radicale nella donna ha osservato infiltrazione della vagina o dell'utero all'esame patologico definitivo solo in 4 casi su 145 (2,75%). Questa è una serie scrupolosamente selezionata; sono state infatti escluse le pazienti con una stadiazione pre-operatoria sospetta per metastasi linfonodali, infiltrazione vaginale o della cervice, neoplasia sul collo vescicale o sul trigono o con margine intra-operatorio positivo all'esame estemporaneo del moncone uretrale distale.

La frequenza di coinvolgimento sincrono o metacrono dei genitali femminili nel carcinoma della vescica in pazienti operate di cistectomia è molto bassa. Una selezione pre-operatoria accurata riduce notevolmente il rischio di un riscontro inaspettato di coinvolgimento dei genitali femminili. Pertanto, se la stadiazione pre-operatoria è accurata ed esclude l'infiltrazione della vagina o della cervice o metastasi linfonodali o l'infiltrazione del collo vescicale, l'asportazione routinaria di utero, vagina e annessi non sembra oggi giustificata.

Cistectomia radicale “seminal and nerve-sparing” nell’uomo e risparmio della prostata

La necessità di asportare *in toto* la prostata insieme alla vescica nella cistectomia radicale è un concetto recentemente messo in discussione. Risparmiare parte della prostata insieme alle vescicole seminali ed ai dotti deferenti ha il significato di preservare la funzione sessuale. Nel 1998, Muto per primo ha descritto una tecnica di cistectomia radicale e preservazione di dotti deferenti, vescicole seminali e capsula prostatica (Muto et al., 1998). La vescica viene asportata assieme all’uretra prostatica circondata dal tessuto prostatico all’interno della capsula che è enucleato con tecnica retropubica tipo Millin. I risultati a lungo termine di tale tecnica sono riportati in un successivo lavoro pubblicato nel 2004 e riguardante 68 pazienti (Muto et al., 2004). L’indicazione all’intervento è stata, neoplasia vescicale superficiale ad alto grado (Ta, T1, Tis/G2-G3), recidiva nonostante la profilassi endovescicale e, in 5 pazienti, neoplasia vescicale T2/G3 monofocale della parete anteriore o laterale. In tutti i pazienti, il PSA pre-operatorio, l’esplorazione rettale e la TRUS erano normali. Nei pezzi operatori esaminati è stato riscontrato un solo carcinoma prostatico, probabilmente grazie all’accurata selezione. Ad un follow-up medio di 68 mesi, 55/61 (90.2%) pazienti sono viventi. Cinque dei 6 pazienti deceduti sono morti per progressione del carcinoma vescicale. Ad un follow-up medio di 19 mesi, il PSA del paziente con diagnosi di carcinoma prostatico sul pezzo operatorio è di 0.2 ng/mL. Tutti i pazienti sono potenti e hanno una vita sessuale paragonabile a quella presente prima dell’intervento (Muto et al., 2004). Nel 1999, Spitz (Spitz et al., 1999) ha proposto una tecnica di risparmio di vescicole seminali, deferenti e parte posteriore della prostata in 4 casi di neoplasia vescicale non uroteliale ed un caso di cistite interstiziale. Tutti e 5 i pazienti, aventi età media di 26 anni, sono fertili e potenti dopo la chirurgia ad un follow-up medio di 25 mesi. Nel 2002 Vallancien ha pubblicato una serie di 100 cistectomie radicali con risparmio della prostata per neoplasia vescicale (Vallancien et al., 2002). I pazienti selezionati avevano PSA, rapporto PSA libero: totale, esplorazione rettale e TRUS normali o, se anormali, una biopsia prostatica negativa. La cistectomia era preceduta da una resezione transuretrale con la preservazione della capsula prostatica. I campioni di mucosa dell’uretra prostatica e della zona transizionale erano sottoposti ad esame istologico estemporaneo. In caso di tumore sul collo vescicale o sul trigono, un margine distale di 5 mm è stato considerato sufficiente.

All'esame patologico definitivo, in 23 pazienti (23%) la neoplasia infiltrava il pericistio ed in 13 (13%) aveva metastatizzato nei linfonodi pelvici. Ad un follow-up mediano di 36 mesi, si è avuta una recidiva di carcinoma vescicale nella loggia prostatica in 2 pazienti (2%). Due carcinomi prostatici sono stati diagnosticati all'esame patologico definitivo ed uno è stato diagnosticato in corso di follow-up. Dei 61 pazienti potenti pre-operatoriamente, 50 hanno preservato l'erezione (82%) (Vallancien et al., 2002).

Colombo (Colombo et al., 2004) propone una tecnica analoga a quella del gruppo di Vallancien, che prevede una resezione prostatica endoscopica prima dell'intervento a cielo aperto. La serie è di 27 pazienti con diagnosi di carcinoma vescicale superficiale o muscolo-invasivo monofocale non interessante il collo vescicale. In ciascun paziente PSA, esplorazione rettale e TRUS dovevano risultare normali. Inoltre, veniva eseguita una biopsia ecoguidata. L'esame patologico della biopsia e della TURP doveva risultare esente da neoplasia. Ad un follow-up medio di 32 mesi, non si è registrata alcuna recidiva locale né insorgenza di carcinoma prostatico. La potenza sessuale era preservata in tutti i pazienti.

Meinhardt (Meinhardt et al., 2003) propone di risparmiare vescicole seminali, dotti deferenti e l'intera prostata dopo aver escluso con il PSA e la biopsia prostatica la presenza di carcinoma prostatico. I pazienti con neoplasia del collo vescicale e dell'uretra prostatica sono stati ovviamente esclusi da questa procedura. Invece, nella selezione non si è tenuto conto dello stadio di neoplasia vescicale. Dopo la cistectomia, una neovescica tipo Studer è stata anastomizzata al margine laterale della prostata. I pazienti sono stati comunque sottoposti ad almeno un trattamento neoadiuvante, radioterapia (20 Gy) o chemioterapia, per evitare la diffusione del carcinoma vescicale durante l'intervento. Si tratta di una serie di 24 pazienti. L'autore non riporta i risultati in termini di efficacia. I risultati funzionali sono però ottimi. Venti pazienti infatti risultavano potenti ed avevano conservato l'eiaculazione dopo l'intervento.

Le serie con maggiore numerosità e follow-up (Muto e Vallancien) dimostrano che in pazienti opportunamente selezionati si può risparmiare la capsula prostatica insieme alle vescicole seminali e ai deferenti. In ogni modo, è consigliabile attendere follow-up più lunghi per confrontare le sopravvivenze per stadio e grado agli standard riportati all'inizio di questa trattazione.

Cistectomia radicale laparoscopica con derivazione urinaria

La cistectomia radicale laparoscopica (CRL) è stata per la prima volta descritta nell'uomo da Parra nel 1992 (Parra et al., 1992) e nella donna da Puppo nel 1995 (Puppo et al., 1995). Anderson (Anderson et al., 1995) ha dimostrato la fattibilità di una derivazione tipo Mainz II assistita laparoscopicamente. Kaouk (Kaouk et al., 2001) è stato il primo a dimostrare la fattibilità e il buon risultato della neovescica ortotopica in 12 maiali. In questo studio, dopo la cistectomia radicale laparoscopica, veniva costruita una neovescica ortotopica secondo Studer con modalità intracorporea. Fergany (Fergany et al., 2001) ha presentato una serie di 10 cistectomie radicali laparoscopiche con costruzione completamente intracorporea di un condotto ileale. Più recentemente, Baldwin (Baldwin et al., 2003) ha proposto su maiali una anastomosi uretero ileale semplificata per ridurre i tempi di intervento.

Attualmente, i Centri in grado di eseguire tale intervento sull'uomo sono in costante incremento. Da 52 casi presentati all'AUA all'inizio 2003, si è passati a 100 al Congresso mondiale di Endourologia di Montreal di fine 2003. Al momento, sono stati presentati 156 casi in tutto il mondo.

Uno dei fattori limitanti di tale procedura è il tempo di esecuzione. Simonato (Simonato et al., 2003) riporta un tempo medio della procedura demolitiva pari a 166 min. La ricostruzione ortotopica ha richiesto, in media, 260 min. Il totale di circa 7 ore di intervento duplica il tempo medio di circa 3–3.5 ore richiesto dalle procedure *open*.

L'esecuzione completamente intracorporea dell'intervento rappresenta lo standard che tale procedura deve necessariamente raggiungere. Attualmente, sono state pubblicate solo tre serie. Nel 2000, Gill (Gill et al., 2000) per primo ha descritto due casi di cistectomia radicale laparoscopica e ricostruzione di un condotto ileale completamente intracorporeo. Il tempo operatorio medio è stato di 10.5 ore. Nel 2001, Turk (Turk et al., 2001) ha pubblicato una serie di 5 cistectomie radicali e successiva creazione di un serbatoio sigmoideo tipo Mainz II. Il tempo operatorio medio è stato di 7.4 ore. Infine, nel 2002, Gill (Gill et al., 2002) ha pubblicato i primi 2 casi di cistectomia e derivazione ortotopica secondo Studer, completamente eseguiti all'interno dell'addome. Il tempo operatorio è stato di 9 ore.

L'unico studio con un follow-up significativo è quello di Gupta (Gupta et al., 2002). Su 5 pazienti è stata usata una tecnica a 6 porte transperitoneale. La cistectomia radicale e il condotto ileale sono stati completati all'interno dell'addome. La durata media dell'intervento è

stata di 7.5 ore. Nessun paziente ha necessitato di trasfusioni e la durata media del ricovero è stata di 7 giorni. A 2 anni, 2 pazienti sono deceduti, uno per infarto miocardico e uno per setticemia da polmonite. I restanti 3 pazienti sono liberi da malattia e presentano una morfologia normale delle alte vie escrettrici.

Al momento, gli studi pubblicati non sono adeguati in termini di dimensioni della casistica e di follow-up per giudicare l'intervento sul piano dei risultati oncologici e funzionali e per consigliarlo al di fuori di protocolli di studio.

Derivazioni urinarie

Generalità

Il capitolo delle derivazioni urinarie è difficilmente standardizzabile e inquadrabile in quanto la decisione sul singolo paziente e sul tipo di derivazione da utilizzare deve tenere in considerazione fattori, estremamente variabili fra cui: l'esperienza del chirurgo, la patologia di base e l'orientamento del paziente. Negli ultimi due decenni c'è stato un interesse crescente sulla possibilità di "ricostruire" la bassa via escrettrice ed ad oggi sono state proposte innumerevoli soluzioni chirurgiche.

Il panorama delle derivazioni urinarie è costellato da molte opzioni tecniche di diversa complessità, dalla semplice ureterocutaneostomia alle più complesse derivazioni urinarie continenti orto- ed eterotopiche e con complicanze specifiche generalmente proporzionali alla complessità della derivazione stessa.

Fra le derivazioni urinarie descritte in letteratura si possono individuare alcuni tipi fondamentali (Tabella 1).

Tabella 1 Principali tipi di derivazione urinaria

	Ortotopiche	• Neovescica ortotopica
Continenti		
	Eterotopiche	• Tasca continente cateterizzabile • Ureterosigmoidostomia
	Dirette	• Ureterocutaneostomia
Incontinenti		
	Indirette	• Ureteroileocutaneostomia • Colon-conduit

La scelta del tipo di derivazione urinaria si basa non soltanto sulla prognosi della malattia e sulle condizioni del paziente, ma anche sulla formazione professionale del chirurgo e sul grado di accettazione da parte del paziente. Sono stati eseguiti studi di confronto fra gruppi di pazienti sottoposti a derivazioni continenti ed incontinenti, che non hanno evidenziato differenze nella qualità di vita a lungo termine (Hart et al., 1999; Kitamura et al., 1999; Månsson et al., 1999; Protogerou et al., 2004). Tuttavia, in letteratura è riportato che le derivazioni continenti si associano ad una probabilità più elevata di recupero dell'attività professionale, ricreativa e sociale. In molti Centri, la neovescica ortotopica è diventata la prima opzione.

Le procedure chirurgiche più complesse (neovesciche ortotopiche) sono controindicate nei pazienti con patologie neurologiche e psichiatriche, nei soggetti con limitata aspettativa di vita o con insufficienza renale o epatica.

L'ureterosigmoidostomia è divenuta obsoleta in Occidente per l'alta incidenza di infezioni delle alte vie urinarie, l'elevata frequenza delle evacuazioni, l'incontinenza ed il rischio di sviluppare neoplasie intestinali. Recentemente, sono state apportate delle modifiche (cosiddetta operazione Mainz II) per ridurre queste complicanze (Fisch et al., 1996; El Makresh et al., 1997; D'Elia et al., 2004; Nitkunan et al., 2004).

Il condotto ileale (intervento di Bricker) è una soluzione sicuramente efficace, anche se pone problemi estetici e può determinare problemi stomali nel 20% dei pazienti, nonché dilatazione delle cavità escrettrici renali nel 30% dei soggetti (Neal, 1985).

La tasca continente è diventata una procedura di routine negli ultimi due decenni, dopo l'introduzione della detubularizzazione intestinale, dei meccanismi antireflusso e di continenza e dell'autocateterismo. Comprende un'ampia varietà di soluzioni, che prevedono l'utilizzo di segmenti ileali, ileo-cecali o colon-sigma (Benson et al., 1999). Complicanze precoci e tardive sono state riscontrate rispettivamente nel 12% e nel 37% dei pazienti sottoposti a queste derivazioni (Lampel et al., 1996). I pazienti che vengono sottoposti ad una derivazione urinaria continente devono essere in grado di apprendere l'autocateterismo.

Le neovesciche ortotopiche comportano l'anastomosi fra il serbatoio intestinale e l'uretra e quindi consentono la minzione *per uretram*, con l'utilizzo del torchio addominale. Le numerose tecniche proposte in letteratura per il confezionamento della neovescica ortotopica si basano tutte sull'utilizzo di un segmento intestinale (intestino tenue, colon,

sigma, retto) e sul principio della detubularizzazione del segmento utilizzato, al fine di ridurne l'attività peristaltica e la pressione generata al suo interno. La maggior parte degli Autori hanno proposto di associare alla detubularizzazione anche la riconfigurazione del segmento intestinale: il fine è quello di migliorare la distribuzione dei vettori di forza durante lo svuotamento, la *compliance* e limitare ulteriormente l'attività peristaltica del segmento intestinale utilizzato, migliorandone pertanto la funzionalità in riferimento sia alla continenza urinaria che allo svuotamento. In realtà, se non consideriamo l'aspetto morfologico che nelle neovesciche riconfigurate è più vicino ad una vescica, non vi è evidenza scientifica ad oggi della superiorità funzionale delle neovesciche detubularizzate e riconfigurate rispetto a quelle solamente detubularizzate (Hautmann et al., 1993; Carrion et al., 2004; Muto et al., 2004; Stein et al., 2004).

Fra le più comuni tecniche per la realizzazione di una neovescica ortotopica, ricordiamo la Camey II, la Studer (con un "camino" ileale che funge da segmento antireflusso), la VIP (vescica ileale padovana) e la Hautmann (configurazione a W). Per la prevenzione del reflusso può essere utilmente adoperata la tecnica di Abol-Enein e Ghoneim (*serous-lined extramural ureteral reimplantation*).

In generale, i principali svantaggi delle neovesciche ortotopiche sono costituiti dall'incontinenza notturna (e talvolta diurna) e dalle difficoltà di svuotamento, che possono portare alla necessità di autocateterismi, specialmente nel sesso femminile. Inizialmente, il residuo postmizionale è scarso, ma in circa la metà dei pazienti aumenta con il follow-up a lungo termine (Hautmann et al., 1999).

Le controindicazioni alle neovesciche ortotopiche sono la presenza di neoplasia nell'uretra prostatica, il carcinoma uroteliale *in situ* multifocale, l'irradiazione pre-operatoria ad alte dosi, le stenosi uretrali complesse e l'intolleranza all'incontinenza.

L'età avanzata di per sé non costituisce una controindicazione alle derivazioni ortotopiche, nella misura in cui il paziente è candidabile alla cistectomia radicale e non vi è un preesistente deficit sfinterico. Tuttavia, dopo i 65 anni di età, esiste un rischio più elevato di incontinenza, specialmente notturna.

Complicanze chirurgiche

Le complicanze a breve termine più frequenti sono rispettivamente le fistole urinose (3-17% dei casi), le pielonefriti (5-15%) e le fistole enteriche (1-5%), oltre alle complicanze generiche (tromboflebiti,

embolie polmonari, deiscenze delle suture parietali, polmoniti ed atelettasie). Tra le complicanze a lungo termine troviamo l'occlusione intestinale, l'insufficienza renale, le ernie e le stenosi della stomia o dell'anastomosi neovescico-uretrale (7-15%) (Rowland, 1994; Hautmann et al., 1999; Steven et al., 2000).

L'anastomosi uretero-intestinale può essere confezionata in modo diretto o con tecnica antireflusso: la scelta di una plastica antireflusso espone al rischio di stenosi, quantificabile fra il 7 e il 14%, mentre il reflusso si verifica nel 4-6% dei casi.

Nelle derivazioni non continenti, invece, la presenza di un reflusso non comporta necessariamente una condizione patologica. Nei serbatoi ortotopici continenti, la necessità di una plastica antireflusso non è così indispensabile in virtù delle basse pressioni di svuotamento (AUrO, 2002). Nei serbatoi eterotopici continenti, la maggior parte degli Autori consiglia di eseguire l'anastomosi uretero-intestinale con tecnica antireflusso, mentre altri ritengono adatta anche l'anastomosi diretta (Helal et al., 1993; Rowland, 1994; Lampel et al., 1996; Bihrlé, 1997; Benson et al., 1999; Pantuck et al., 2000).

Tuttavia, ancor oggi questo rimane un argomento fortemente controverso, in parte per la scarsità di studi prospettici finalizzati a valutare l'andamento nel tempo del filtrato glomerulare in quanto la maggior parte degli studi in letteratura si basano sul dosaggio della creatininemia e sull'urografia.

E' utile sottolineare come, a fronte della maggiore frequenza di stenosi anastomotiche con le tecniche antireflusso (fino al 30%), la scelta debba scaturire da un'attenta valutazione del rapporto costo-beneficio. Infatti, gli effetti protettivi sulla funzione renale della tecnica antireflusso possono essere vanificati da una possibile complicanza ostruttiva, condizione peraltro più dannosa del reflusso stesso. In letteratura, la tecnica antireflusso viene raccomandata in caso di ureteri ectasici ed ipoperistaltici come esito di una prolungata idroureteronefrosi, essendo questi a maggior rischio di reflusso. Di converso, gli ureteri non dilatati e normoperistaltici possono essere reimpiantati con una tecnica diretta, essendo protetti dal reflusso sia dalle basse pressioni neovescicali che dalla stessa peristalsi ureterale (Rowland, 1994; Kristiansson et al., 1995; Osman et al., 2004; Muto et al., in press).

Complicanze metaboliche

Le derivazioni continenti creano problemi di riassorbimento di elettroliti urinari: il riassorbimento di sodio è preminente nei segmenti ileali,

mentre il cloro è riassorbito principalmente dal colon. Di solito l'acidosi ipercloremica si riscontra più frequentemente nei pazienti portatori di ureterosigmoidostomia e di tasche continenti, comprendenti il colon (Koch et al., 1998). I pazienti con derivazioni che impiegano il colon possono sviluppare un'ipopotassiemia cronica. Fino al 50% dei pazienti con serbatoi costituiti dal solo ileo mostra una lieve acidosi dovuta al riassorbimento di ammonio (Edin-Liljegren et al., 1996). L'acidosi metabolica viene evidenziata mediante il monitoraggio dell'equilibrio acido-base e nel caso corretta con l'assunzione orale di sostanze alcalinizzanti, soprattutto il citrato di sodio e potassio, quando il deficit di basi supera 2,5 mmol/l (D'Elia et al., 2004).

Tutte le derivazioni continenti sono associate ad un aumento delle perdite di calcio, magnesio e fosfato, sebbene fino ad ora non siano stati registrati significativi *deficit* di mineralizzazione ossea.

L'aumentato riassorbimento di elettroliti determina un incremento del riassorbimento di liquidi e, di conseguenza, un aumento del carico di lavoro per il rene: non è però chiaro se sia questo evento a provocare inoltre una riduzione della funzione renale, che peraltro si verifica in eguale misura indipendentemente dal tipo di derivazione (Mc Dougal et al., 1986).

Calcoli urinari possono formarsi più frequentemente nei portatori di derivazioni urinarie, come conseguenza sia dell'acidosi ipercloremica che delle infezioni urinarie: il rischio di calcolosi è del 3-4% per le derivazioni semplici e raggiunge il 20% nelle neovesiche (Edin-Liljegren et al., 1996).

L'asportazione di un tratto intestinale può causare anomalie, che variano in relazione al segmento di intestino. La rimozione della parte terminale dell'ileo può determinare (in 3-5 anni) una carenza di vitamina B12, che si manifesta con anemia cronica e disturbi neurologici. La resezione di più di 50-60 cm di intestino può provocare una riduzione dell'assorbimento dei sali biliari e dei grassi, con conseguente diarrea cronica (Mc Dougal et al., 1986; Steiner et al., 1991; 1993; Davidsson et al., 1995).

Infezioni urinarie

Nei condotti ileali si trovano di solito batteri (Akerland et al., 1994). Si sa molto poco sulla reale incidenza delle infezioni urinarie nei pazienti con derivazioni continenti: tali infezioni, come già detto, possono essere responsabili della genesi di calcoli, così come di pielonefriti in caso di reflusso.

Neoplasie secondarie

L'eziopatogenesi delle neoplasie nel tratto intestinale interposto non è chiara: forse l'esposizione alle nitrosamine e alle sostanze cancerogene che hanno già determinato l'insorgenza del primo tumore potrebbe favorire seconde neoplasie. Il rischio è circa 400 volte superiore rispetto alla popolazione generale, soprattutto nelle derivazioni che prevedono la commistione fra l'urina e le feci (colon). Il tempo medio di latenza per lo sviluppo di secondi tumori è di circa 25 anni (Treiger et al., 1991).

Follow-up

I pazienti portatori di derivazioni urinarie dovrebbero essere periodicamente sottoposti a valutazioni morfologiche e funzionali dell'apparato urinario: l'ecografia addominale, per la valutazione di eventuali dilatazioni delle alte vie escretrici, calcoli o residuo di urina nel *reservoir*, il dosaggio della creatinina, degli elettroliti e delle basi dovrebbero essere eseguiti ogni 3-4 mesi nel corso del primo anno, ogni 6 mesi nel corso del 2° e 3° anno, poi a cadenza annuale. Nelle derivazioni che comportano la resezione del tratto terminale dell'ileo è inoltre consigliabile il dosaggio annuale dei livelli sierici della vitamina B12. Nei pazienti con ureterosigmoidostomia, infine, è utile eseguire una colonscopia annuale a partire dal 5° anno dall'intervento (EAU Guidelines: Oosterlink et al., 2002).

Bibliografia

- Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz Mahmoud, Ghoneim M. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172:85-89
- Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001;165(5):1427-32
- Akerland S, Campanello M, Kaijser B, Johnsson O. Bacteriuria in patients with a continent ileal reservoir for urinary diversion does not regularly require antibiotic treatment. *Br J Urol* 1994; 74: 177-81
- Ali-el-Dein B, el-Sobky E, Hohenfellner M, Ghoneim MA. Orthotopic bladder substitution in women: functional evaluation. *J Urol* 1999;161(6):1875-80
- Ali-el-Dein B, Abdel-Latif M, Ashamallah A, Abdel-Rahim M, Ghoneim M. Local urethral recurrence after radical cystectomy and

orthotopic bladder substitution in women: a prospective study. *J Urol* 2004;171(1):275-8

- Anderson KR, Fadden PT, Kerbl K et al. Laparoscopic assisted continent urinary diversion in the pig. *J Urol* 1995; 154:1934-1938
- AUrO: Linee guida per il carcinoma vescicole. 2002
- Baldwin DD, Herrel SD, Dunbar JA et al. Simplified laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder creation in a porcine model. *J Endourol* 2003; 17:307-312
- Baron JC, Boccon-Gibod L, Steg A. Management of the urethra in patients undergoing radical cystectomy for bladder carcinoma. *Eur Urol* 1989;16(4):283-5
- Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494-7
- Beahrs JR, Fleming TR, Zincke H. Risk of local urethral recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1984; 131(2):264-6
- Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 125-147
- Bihrlle R. The Indiana pouch continent urinary reservoir. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 773-79
- Carrion R, Arap S, Corcione G, Ferreyra U, Neyra Argote G, Cantor A, Seigne J, Lockhart J. Confederation of American Urology. A multi-institutional study of orthotopic neobladders: functional results in men and women. *BJU Int* 2004; 93: 803-6
- Chang SS, Cole E, Smith JA Jr, Cookson MS. Pathological findings of gynaecologic organs obtained at female radical cystectomy. *J Urol* 2002; 168(1):147-149
- Chen ME, Pisters LL, Malpica A, Pettaway CA, Dinney CP. Risk of urethral, vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a contemporary cystectomy series from M. D. Anderson Cancer Center. *J Urol* 1997;157(6):2120-3
- Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu KI and Sakamoto MI. Urethral involvement in female bladder cancer patients: mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens. *J Urol* 1994;152;1438.
- Colombo R, Bertini R, Salonia A, Naspro R, Ghezzi M, Mazzaccolli B, Dehò F, Montorsi F, Rigatti P. Overall clinical outcomes after

nerve and seminal sparing radical cystectomy for the treatment of organ confined bladder cancer. *J Urol* 2004; 171: 1819-1822

- D'Elia G, Pahernik S, Fisch M, Hohenfellner R, Thüroff JW. Mainz Pouch II technique: 10 years experience. *BJU Int* 2004; 93: 1037-42
- Davidsson T, Lidergård B, Månsson W. Long-term metabolic and nutritional effects of urinary diversion. *Urology* 1995; 46: 804-9
- De Paepe ME, Andre R and Mahadevia P. Urethral involvement in female patients with bladder cancer. A study of 22 cystectomy specimens. *Cancer* 1990; 65: 1237.
- Edin-Liljegren A, Grnabo L, Hedelin H, Johnsson O, Akerlund S, Petterson S. Concrement formation and urease induced crystallization in urine from patients with continent ileal reservoirs. *Br J Urol* 1996; 78: 57-63.
- El Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Double folded rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. *J Urol* 1997; 157: 2085-89.
- EORTC-GU Group. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999; 354: 533-540
- Fergany AF, Gill IS, Kaouk JH et al. Laparoscopic intracorporeally constructed ileal conduit after porcine cystoprostatectomy. *J Urol* 2001; 166:285-288
- Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). *World J Urol* 1996; 14: 68-72
- Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, Groshen S, Lieskovsky G, Skinner DG. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol* 1996;156(5):1615-9
- 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
- Gill IS, Fergany A, Klein EA et al. Laparoscopic radical cystectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: the initial 2 cases. *Urology* 2000; 56:26-29
- Gill IS, Kaouk JH, Meraney AM et al. Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporeally: the initial experience. *J Urol* 2002; 168:13-18

- Groutz A, Gillon G, Konichezky M, Shimonov M, Winkler H, Livne PM, Baniel J. Involvement of internal genitalia in female patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a clinicopathologic study of 37 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(4):302-306
- Gupta NP, Gill IS, Fergay A et al. Laparoscopic radical cystectomy with intracorporeal ileal conduit diversion: five cases with a 2-year follow-up. *BJU Int* 2002; 90:391-396
- Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, Boyd S, Liekovsky G, Skinner DG. Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral Kock pouch. *J Urol* 1999; 162: 77-81
- Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients. *J Urol* 1993; 150: 40-45
- Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complication and functional results in 363 patients after 11 years of follow up. *J Urol* 1999; 161: 422-7
- Helal M, Pow Sang J, Sanford E, Figueroa E, Lockhart J. Direct non-tunneled ureterocolonic reimplantation in association with continent reservoirs. *J Urol* 1993; 150: 835-837
- Herr WH. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003;169: 943
- 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
- Kaouk JH, Gill IS, Desai MM, et al. Laparoscopic orthotopic ileal neobladder. *J Endourol* 2001; 15:131-142
- Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masunori N, Matsukawa M, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T. Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. *Int J Urol* 1999; 6: 393-99
- Knap M, Lundbeck F, Overgaard J. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(2):153-160
- Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. *Surgery* 1985; 98: 561-70

- Kristiansson A, Wallin L, Mansson W. Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. *Br J Urol* 1995; 76: 539-45
- Lampel A, Fisch M, Stein R, Schuls-Lampel D, Hohenfellner M, Eggersmann C, Hohenfellner R, Thüroff JW. Continent diversion with the Mainz pouch. *World J Urol* 1996; 14: 85-91
- Lebret T, Herve JM, Barre P, Gaudez F, Lugagne PM, Barbagelatta M, Botto H. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol* 1998; 33(2):170-4
- Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, Skinner E, Nichols P, Hopwood B. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol* 1993; 149(4):758-64
- Månsson A, Månsson W. When the bladder is gone: quality of life following different types of urinary diversion. *World J Urol* 1999; 17:211-18
- McDougal WS, Koch MO. Accurate determination of renal function in patients with intestinal urinary diversion. *J Urol* 1986; 135: 1175
- Meinhardt W, Horenblas S. Sexuality preserving cystectomy and neobladder (SPCN). Functional results of a neobladder anastomosed to the prostate. *Eur Urol* 2003; 43:646-650
- Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001; 166:19-23
- Muto G, Moroni M. Seminal-sparing cystectomy and ileocapsuloplasty. *Acta Urol Ital* 1998; 12:47
- Muto G, Bardari F, D'Urso L, Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term follow up results. *J Urol* 2004; 172:76- 80
- Neal DE. Complication of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *BMJ* 1985; 290:1695-97
- Nitkunan, Leaver R, Patel HR, Woodhouse CR. Modified ureterosigmoidostomy (Mainz II): a long term follow up. *BJU Int* 2004; 93:1043-47
- Oosterlink W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stöckle M, Sternberg C. European Association of Urology (EAU) working group

on Oncological urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41(2):105-112

- Osman Y, Abol-Enein H, Nabeeh A, Gaballah M, Bazeed M. Long term results of a prospective randomized study comparing two different antireflux techniques in orthotopic bladder substitution. *Eur Urol* 2004; 45:82-86
- Pantuck AJ, Han KR, Perrotti M, Weiss RE, Cummings KB. Ureteroenteric anastomosis in continent urinary diversion: long-term results and complications of direct versus non-refluxing techniques. *J Urol* 2000; 163:450-5
- Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol* 1992; 148:1140-1144
- Poulsen AL, Horn T, Kenneth S. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998; 160(6-1):2015-2019
- Protogerou V, Moschou M, Antoniou N, Varkarakis J, Bamias A, Deliveliotis C. Modified S-pouch neobladder vs ileal conduit and a matched control population: a quality of life survey. *BJU Int* 2004; 94:350-4
- Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, Bozzo W, Gallucci M, Carmignani G. Laparoscopically-assisted transvaginal radical cystectomy. *Eur Urol* 1995; 27:80-84
- Rowland RG. Complications of continent cutaneous reservoirs and neobladder series using contemporary techniques. *AUA Update series* 1994; 14: 201
- Schoenberg M, Hortopan S, Schlossber L, Marshall FF. Anatomical anterior exenteration with urethral and vaginal preservation: illustrated surgical method. *J Urol* 1999; 161(2): 569-572
- Simonato A, Gregori A, Lissiani A et al. Laparoscopic radical cystoprostatectomy: a technique illustrated step by step. *Eur Urol* 2003; 44:132-138
- Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 1982; 128(1):34-6
- Spitz A, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG. Orthotopic urinary diversion with preservation of erectile and ejaculatory function in men requiring cystectomy for non urothelial malignancy: a new technique. *J Urol* 1999; 161(6): 1761-4

- Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian, DA, Groshen S et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol* 1995;154: 1329
- Stein JP, Grossfeld GD, Freeman JA, Esrig D, Ginsberg DA, Cote RJ, Skinner EC, Boyd ST, Lieskovsky G, Skinner DG. Orthotopic diversion in women. *J Urol* 1997;158(2):400-405
- Stein, JP, Ginsberg D, Groshen S et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 694 patients. *J Urol* 1999; 161 (suppl): 264 Abstract 1020
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner D. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-75
- Stein JP, Ginsberg DA, Skinner DG. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am* 2002;29(3):725-34
- Stein JP, Dunn MD, Quek ML, Miranda G, Skinner DG. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol* 2004; 172: 584-87
- Steiner MS, Morton RA. Nutritional and gastrointestinal complications of the use of bowel segments in the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 743-54
- Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *J Urol* 1993; 149: 255-57
- Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? *J Urol* 1995 ;153(suppl):950-5
- Steven K, Poulsen AL. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men *J Urol* 2000; 164(2):288-95
- Treiger BFG, Marshall FF. Carcinogenesis and the use of intestinal segments in the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 737-42
- Turk I, Deger S, Winkelmann B et al. Laparoscopic radical cystectomy with continent urinary diversion (rectal sigmoid pouch) performed completely intracorporeally: the initial five cases. *J Urol* 2001; 165:1863-1866

- Vallancien G, El Fettouh HA, Chatelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonneau B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002; 168:2413-2417
- Vieweg J, Whitmore WF Jr, Herr HW, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Fair WR. The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Urol* 1993; 149 (4):758-64. Discussion 764-5

7.2 Radioterapia e radiochemioterapia

La cistectomia radicale è comunemente considerata il trattamento primario standard delle neoplasie vescicali invasive; l'asportazione della vescica ha tuttavia un impatto considerevole sulla qualità della vita, che l'introduzione delle tecniche di ricostruzione ha solo parzialmente ridotto. Continua è quindi stata la ricerca di modalità di trattamento alternative, in grado di evitare la mutilazione della cistectomia, senza compromettere le probabilità di sopravvivenza che essa consente.

La radioterapia è stata utilizzata con questo ruolo sia come unico trattamento (approccio unimodale) sia in combinazione con la chirurgia (approccio bimodale), sia con chirurgia e chemioterapia (approccio trimodale). La radioterapia, oltre che nell'ambito della strategia conservativa, è stata largamente utilizzata in quella frazione di pazienti che per comorbidità, età avanzata od assoluto rifiuto, non risultavano idonei ad una cistectomia radicale.

Le limitazioni della radioterapia sono rappresentate dalla moderata radiosensibilità di questa neoplasia, la cui probabilità di eradicazione è dose dipendente, e dalla elevata probabilità che dosi alte di radiazioni su tutta la vescica possano indurre effetti collaterali tardivi, quali la riduzione della sua distensibilità per fibrosi della parete (*contracted bladder*) e la comparsa di episodi di ematuria di difficile controllo, per alterazioni dei vasi parietali (teleangectasie). Inoltre, la vescica rappresenta un bersaglio variabile, poiché la sua morfologia e le sue dimensioni possono modificarsi considerevolmente in rapporto al grado di distensione dell'organo. Alcune di queste limitazioni sono oggi parzialmente superabili, ma richiedono la disponibilità di attrezzature e procedure particolarmente complesse.

La modalità di impiego della radioterapia nel carcinoma della vescica ha subito nel tempo una considerevole evoluzione in rapporto alla comparsa di nuovi strumenti e alle evidenze emerse dalle precedenti esperienze. Il maggiore interesse riguarda attualmente l'approccio trimodale, a cui verrà dedicata la parte principale di questo capitolo. Verranno tuttavia più brevemente descritte anche le altre due modalità di approccio mono e bimodale, che hanno comunque costituito la base delle successive esperienze.

Approccio monomodale: radioterapia esclusiva

La radioterapia esclusiva è stata prevalentemente impiegata per il trattamento di pazienti non candidati a chirurgia per comorbidità od età avanzata. I risultati riportati, pur tenendo conto che si riferiscono ad una casistica selezionata negativamente, sono complessivamente inferiori a quelli della cistectomia radicale, sia in termini di controllo loco-regionale che di sopravvivenza, pur corretta per gli eventi intercorrenti. In una recente rassegna della letteratura (Sengelov et al., 1999) sono riportati i risultati di 10 studi retrospettivi pubblicati tra il '75 e il '93, su un totale di 4303 pazienti con carcinoma vescicale T2 e T3, trattati con radioterapia esclusiva; i valori di sopravvivenza assoluta a 5 anni variano fra 25% e 59% (mediana 40%) per i pazienti con tumore T2 e fra 10% e 38% (mediana 25.5%) per quelli con tumore T3. Dati simili sono stati ottenuti dall'analisi di 1372 pazienti registrati nell'*Ontario Cancer Registry* (Hayter et al., 1999), relativamente agli anni 1982-94: la sopravvivenza assoluta a 5 anni era del 28% e causa specifica del 41%; solo il 25% dei pazienti sopravvissuti aveva inoltre conservato la vescica.

L'osservazione della particolare brevità del tempo di raddoppiamento della popolazione delle cellule di carcinoma vescicale (stimato tra 5 e 8 giorni) e dell'esistenza di una accelerazione della ripopolazione delle cellule clonogeniche nel corso di un trattamento frazionato, a partire dalla 5°-6° settimana, ha fornito il razionale per schemi di radioterapia non convenzionali, con l'impiego di più di una seduta giornaliera (frazionamento multiplo giornaliero), finalizzati alla somministrazione di una dose più elevata nello stesso tempo complessivo (iperfrazionamento) o di una dose equivalente in un tempo complessivo più breve (frazionamento accelerato). Con questa finalità, negli anni '90 sono stati effettuati due studi randomizzati presso il *Karolinska Hospital* ed il *Royal Marsden Hospital*. Nel primo studio (Naslund et al., 1994), 168 pazienti sono stati randomizzati tra un braccio di radioterapia convenzionale (64 Gy in 32 frazioni in 45 giorni) e un braccio sperimentale di radioterapia iperfrazionata (3 frazioni giornaliere di 1 Gy per una dose totale di 84 Gy in 43 giorni); la percentuale di risposte complete è risultata significativamente maggiore nel braccio sperimentale (41% vs 25%), ma a spese di una maggiore tossicità rettale > G2 (41% vs 22%) e con una sopravvivenza assoluta a 5 anni non significativamente migliore (27% vs 18%). Nel secondo studio (Horwich et al., 1998), condotto su 229 pazienti, il braccio sperimentale prevedeva

una dose totale di 60.8 Gy in frazioni bigiornaliere di 1.8 Gy, in un tempo complessivo di 26 giorni; anche in questo studio si è avuto un raddoppiamento della tossicità rettale senza differenze significative di controllo tumorale.

L'impiego di uno schema di radioterapia accelerata tramite la somministrazione di una seconda frazione giornaliera, limitatamente alle ultime due settimane, su volume ridotto alla sola porzione della vescica sede del tumore, è stato recentemente riproposto (Cowan et al., 2004), sulla base dell'osservazione che in oltre il 90% dei casi, la recidiva locale nel cancro della vescica si verifica nella sede della lesione primitiva. Un gruppo di 149 pazienti con tumore T2 e T3 unifocale, M0 sono stati randomizzati o al trattamento convenzionale (52.5 Gy in 20 frazioni in 4 settimane su tutta la vescica) o a trattamento della sola area di origine del tumore con 1.5 cm di margine, con 2 diversi regimi di dose intensificata (57,5 Gy in 20 frazioni in 4 settimane o 55 Gy in 15 sedute in 3 settimane). La riduzione del volume di vescica irradiato (circa 60%) ha consentito la somministrazione della dose intensificata senza incremento degli effetti collaterali, ma non si è rilevato alcun vantaggio né sulla sopravvivenza a 5 anni (61%, 60%, 51% rispettivamente nei 3 bracci) né sulla conservazione della vescica (49%, 50%, 41%).

Di recente, in una review sulla Radioterapia conformazionale, Muren e collaboratori (2004) sottolineano la fattibilità di un approccio mediante Radioterapia conformazionale 3D nell'ottica di controllare e possibilmente ridurre l'*organ motion* e di tener conto anche del movimento intestinale e rettale. Se questi ostacoli saranno rimossi, sarà possibile in un prossimo futuro rendere la radioterapia *organ sparing* veramente competitiva rispetto alla chirurgia radicale.

In conclusione, la sola radioterapia non può essere considerata un'alternativa alla cistectomia poichè ottiene risultati di sopravvivenza inferiori e richiede comunque una cistectomia di salvataggio nel 65-75% dei pazienti. Tale conclusione è prevalentemente basata su studi di vecchia generazione, senza l'impiego delle tecniche di *imaging* e di radioterapia oggi disponibili, ma il divario dei risultati sembra troppo ampio perché oggi questa conclusione possa essere modificata. Ciò detto, è tuttavia da sottolineare che la sola radioterapia rimane l'opzione primaria nei pazienti con malattia locale invasiva e nei quali età o condizioni generali siano incompatibili con la chirurgia o che rifiutino la mutilazione della cistectomia. In un recente lavoro condotto su 87 pazienti con queste caratteristiche, trattati con uno schema di radioterapia accelerata con lo schema del *concomitant boost* (67.5 Gy in

5 settimane) è stata riportata una sopravvivenza causa specifica a 3 anni del 46% con effetti tossici di grado 3 in soli 4 pazienti (Yavuz et al., 2003).

Approccio bimodale: radioterapia pre-operatoria

L'associazione di radioterapia e chirurgia ha rappresentato la prima forma di trattamento bimodale sperimentato nel cancro della vescica tra gli anni '80 e '90 con l'obiettivo di migliorare il controllo locale e la sopravvivenza, essendo la recidiva loco-regionale una delle possibili evenienze di ricaduta dopo cistectomia. Il confronto tra la cistectomia di principio dopo radioterapia e la cistectomia di salvataggio in caso di recidiva o di mancato controllo locale dopo radioterapia primaria, è stato oggetto di 4 studi randomizzati (Miller 1977; Bloom et al., 1982; Sell et al., 1991; Shipley 1997). La dose di radioterapia è stata di 40 Gy in 2 studi (Bloom et al., 1982; Sell et al., 1991) e di 50 Gy negli altri (Miller 1977; Shipley et al., 1997) per il braccio di radioterapia pre-operatoria e di 60 Gy per il braccio di radioterapia primaria con chirurgia di salvataggio. Il numero di pazienti inclusi nei singoli studi è stato di poco superiore a 180 in tre studi ed inferiore a 100 nel quarto; nessuno presenta quindi una potenza sufficiente a fornire risultati statisticamente significativi.

Il tasso di recidive locali riportato da 2 dei 4 studi (Sell et al., 1991; Shipley et al., 1997) è risultato inferiore nei pazienti sottoposti a chirurgia di principio dopo radioterapia pre-operatoria che in quelli sottoposti a cistectomia solo in caso di recidiva dopo radioterapia primaria (7% vs 36% e 24% vs 37%). La radioterapia pre-operatoria con chirurgia di principio è risultata più efficace anche sulla sopravvivenza a 5 anni negli studi di Miller (46% vs 22%), di Bloom (39% vs 28%) e di Sell (29% vs 23%). L'insieme dei dati relativi ai 3 studi maggiori (Bloom, Miller, Sell) è stato inoltre oggetto di una metanalisi recente (Shelley et al., 2004). La sopravvivenza media a 3 e a 5 anni calcolata sull'insieme dei 439 pazienti compresi nei 3 studi, sulla base del trattamento assegnato è risultata rispettivamente del 45% e del 36% nel gruppo sottoposto a cistectomia di principio dopo RT pre-operatoria e del 28% e del 20% in quelli trattati con RT primaria e cistectomia di salvataggio. Tale differenza rimane anche dividendo i pazienti sulla base del trattamento effettivamente ricevuto. La radioterapia a dose radicale (≥ 60 Gy) con cistectomia di salvataggio è stata confrontata con la radioterapia pre-operatoria (20 Gy – 45 Gy) seguita da cistectomia anche

in un certo numero di studi retrospettivi non randomizzati (Batata et al., 1981; Wijkstrom et al., 1987; Mameghan et al., 1989; Salminen 1990; Borgaonkar et al., 2002). In uno studio (Wijkstrom et al., 1987) la sopravvivenza a 5 anni è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con radioterapia pre-operatoria.

In due soli studi di data non recente, rispettivamente 44 e 140 pazienti con neoplasia vescicale invasiva sono stati randomizzati tra sola cistectomia e cistectomia con radioterapia pre-operatoria (Anderstrom et al., 1983; Smith et al., 1997); nel secondo studio è stato impiegato uno schema di radioterapia “*short course*” (20 Gy in 4 sedute) con chirurgia immediata. La sopravvivenza a 5 anni nel braccio di terapia combinata è risultata in entrambi gli studi equivalente a quella nel braccio di sola chirurgia (rispettivamente 75% vs 61% e 43% vs 53%). La risposta patologica alla radioterapia ha dimostrato valore prognostico; la stessa conclusione è riportata in gran parte degli studi retrospettivi di radioterapia pre-operatoria.

In assenza di studi comparativi più recenti con sola cistectomia su casistiche di numerosità sufficiente, questi risultati non consentono conclusioni sul valore della radioterapia pre-operatoria. Essi confermano invece la limitata efficacia della sola radioterapia come trattamento esclusivo, almeno con le dosi e la tecnica impiegate.

Approccio bimodale: brachiterapia intra-operatoria

Un altro tipo di approccio bimodale utilizzato, anche se limitatamente ad Istituzioni selezionate, riguarda l'impiego della brachiterapia interstiziale intra-operatoria nelle neoplasie intraparietali (T1, G3 e T2a), ma ad alto rischio di recidiva con sola exeresi limitata. Lo schema di trattamento più comunemente seguito prevede una radioterapia pre-operatoria a fasci esterni su tutta la vescica, seguita da una cistectomia parziale nel corso della quale vengono posizionati nello spessore della parete vescicale ai bordi della exeresi, cateteri plastici destinati a veicolare successivamente i preparati radioattivi (generalmente Iridio 192) per la brachiterapia. La metodica ha il vantaggio di concentrare elettivamente la dose nella sola sede di origine del tumore, riducendo il rischio di sequele al resto della parete vescicale. I risultati ottenibili sono stati raccolti in una recente revisione della letteratura (De Crevoisier et al., 2004); in 11 studi prevalentemente pubblicati negli anni '90, su un totale di 554 pazienti con neoplasie T2a, trattati con lo schema generale sopra indicato, il controllo locale è stato ottenuto in una percentuale di

casi tra il 73% ed il 93% (mediana 81%). Tali risultati, per quanto favorevoli, appaiono difficilmente riproducibili al di fuori delle Istituzioni nelle quali sono stati ottenuti, per i requisiti organizzativi e di collaborazione che richiedono. La brachiterapia rimane pertanto un'opzione di trattamento conservativo applicabile solo in Centri specifici, su casistiche selezionate.

Approccio trimodale

La terapia trimodale, che include la resezione endoscopica citoreduttiva, la radioterapia esterna e la chemioterapia sistemica, ha lo scopo di ottenere nei pazienti trattati la preservazione della vescica e di mantenere intatta la fisiologica funzione vescicale con una conseguente migliore qualità di vita. La preservazione della vescica consente infatti al paziente non solo di conservare intatta la funzione urinaria, ma anche di poter mantenere la sua funzione sessuale (Shiple et al., 2003).

Questi possibili vantaggi nella funzione urinaria e sessuale, anche se devono in parte essere riconsiderati alla luce dei progressi nelle tecniche chirurgiche, incluse le neovesciche ortotopiche, spesso costituiscono un fattore determinante nella scelta terapeutica.

In numerose esperienze cliniche, con questo approccio conservativo sono stati ottenuti risultati paragonabili a quelli ottenuti con la chirurgia in casistiche simili (Stein et al., 2001). Non esistono peraltro studi randomizzati che confrontino il trattamento trimodale conservativo con la cistectomia radicale, per cui quest'ultima è considerata tuttora il trattamento standard in questa malattia.

L'approccio conservativo nel trattamento delle neoplasie infiltranti della vescica può tuttavia costituire una valida alternativa per i pazienti non eleggibili all'intervento di cistectomia per le loro condizioni generali e per i pazienti che rifiutano la chirurgia demolitiva.

Razionale

L'associazione della chemioterapia alla radioterapia ha lo scopo da un lato, di superare la radioresistenza della malattia, causa del fallimento locale della terapia radiante, dall'altro, di eradicare precocemente le micrometastasi che sono causa del fallimento a distanza.

I presupposti razionali dell'integrazione fra radioterapia e chemioterapia consistono nella cooperazione spaziale, nella tossicità indipendente e nel sinergismo terapeutico. Infatti i farmaci citotossici e le radiazioni agiscono contro sottopopolazioni cellulari diverse sulla base del loro

grado di ipossia, delle caratteristiche cinetiche, dei valori del pH cellulare.

Risultati clinici

Numerosi gruppi hanno investigato l'efficacia della chemioterapia associata alla radioterapia nel trattamento definitivo del carcinoma vescicale infiltrante in fase localizzata (in assenza di lesioni linfonodali loco-regionali e di metastasi a distanza).

Le due metodiche terapeutiche sono state generalmente associate in modo concomitante, sequenziale o alternante. Qualunque sia la modalità di associazione dei due trattamenti, questi devono essere preceduti da una resezione endoscopica transuretrale condotta nel modo più completo possibile. La TURV è seguita da uno dei seguenti approcci che sono stati i più frequentemente utilizzati: una chemioterapia di induzione con due cicli di cisplatino, metotrexate e vinblastina (CMV) seguiti da un trattamento concomitante con cisplatino e radioterapia; un trattamento concomitante con cisplatino e radioterapia senza induzione; una chemioterapia con cisplatino e fluorouracile associati alla radioterapia in modo concomitante o alternante.

Gli studi più significativi sono stati condotti (negli ultimi 15 anni) dal *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e dal *National Bladder Cancer Group*. La strategia generale di questi studi era di combinare una resezione endoscopica aggressiva con un trattamento concomitante di radioterapia e di chemioterapia con cisplatino da solo o in combinazione. Il 60-80% dei pazienti che ottenevano una regressione completa alla rivalutazione endoscopica, completavano il trattamento conservativo mentre gli altri venivano avviati alla cistectomia.

Il primo studio RTOG 85-12 era condotto in pazienti non candidabili alla cistectomia e valutava l'efficacia della radioterapia associata ad una monochemioterapia concomitante con cisplatino. A 5 anni, la sopravvivenza totale era del 52% e la sopravvivenza dei pazienti con vescica conservata era del 42% (Tester et al., 1993).

Anche gli studi condotti con un simile approccio presso l'Università di Erlangen hanno ottenuto risultati sovrapponibili, mentre hanno evidenziato una minore efficacia quando al cisplatino era sostituito il carboplatino (Dunst et al., 1994; Sauer et al., 1998).

Alcuni gruppi hanno valutato anche la combinazione di due farmaci, cisplatino e fluorouracile utilizzati sia come radiosensibilizzanti, sia a dosi terapeutiche, in modo concomitante o alternante con la radioterapia

dimostrandone la buona efficacia e i modesti effetti collaterali (Orsatti et al., 1995; Rodel et al., 2002, Tirindelli Danesi et al., 2004.)

L'osservazione che in questi pazienti la maggior parte delle ricadute avvenivano a distanza, indicava la presenza di malattia micrometastatica già al momento della diagnosi ed ha suggerito l'impiego di una chemioterapia sistemica prima del trattamento locale allo scopo di eradicare tali foci metastatici.

Alcuni studi avevano valutato l'impiego di 2 cicli di chemioterapia con CMV dopo la TURV ed avevano evidenziato una maggiore tossicità sia locale che sistemica, senza alcun sostanziale beneficio (Tester et al. 1996; Tirindelli Danesi et al., 1997; 2004). Un recente studio randomizzato RTOG 8903 ha definitivamente mostrato l'assenza di benefici con 2 cicli di CMV di induzione ed un'inaspettata maggiore tossicità (Shipley et al., 1998). Per tale motivo, lo studio RTOG 97-06 è stato disegnato per valutare la tolleranza alla chemioterapia adiuvante (CMV x 3 cicli) dopo radioterapia (bid) e chemioterapia concomitante (CDDP 20 mg/m² nei primi 3 giorni di ognuna delle 3 settimane di radioterapia). I risultati di questo studio hanno confermato la scarsa tolleranza alla chemioterapia adiuvante, con solo il 45% dei pazienti che hanno potuto completare i 3 cicli di CMV (Hagan et al., 2003).

Tutti gli studi di radiochemioterapia sono stati condotti impiegando il frazionamento convenzionale (180-200 cGy, 5 giorni a settimana) associando 100 mg/m² di cisplatino ai giorni 1 e 22, più una terza somministrazione nei pazienti selezionati per la preservazione della vescica (Tester et al., 1993; Kachnic et al., 1997; Shipley et al., 1998), ad eccezione dello studio di Sauer (1998), che ha impiegato 25 mg/m² di cisplatino o 65 mg/m² di carboplatino nei giorni 1-5 e 29-33 della radioterapia e degli studi di Housset (1993; 1997) e di Tirindelli Danesi (1997, 2004) che hanno impiegato uno schema di radioterapia iperfrazionata concomitante a cisplatino e 5-fluorouracile. I regimi di radioterapia iperfrazionata sono risultati comparabili a quelli convenzionali nell'indurre e mantenere una risposta completa senza incremento nel tasso di complicazioni tardive (Edsmyret al., 1985; Horwich et al., 1995). Per tale motivo lo studio RTOG 97-06 sta valutando un regime di radioterapia di 1.6 Gy 2 volte al giorno in associazione con cisplatino (20 mg/m²) nei primi 2 giorni di ognuna delle tre settimane di trattamento, seguita da un consolidamento fino a 64.8 Gy e da 3 cicli di CMV adiuvante nei pazienti selezionati per la preservazione della vescica. I risultati preliminari di questo studio,

pubblicati recentemente, non consentono di trarre conclusioni sul vantaggio dell'iperfrazionamento (Hagan et al., 2003).

Cistectomia di salvataggio

I pazienti che non ottengono una risposta clinica completa al termine del trattamento chemioradioterapico o che presentano una recidiva infiltrante di malattia vengono avviati all'intervento chirurgico radicale di salvataggio. La percentuale di pazienti che ottengono una risposta completa nei vari studi risulta tra il 65% ed il 90%. I pazienti che presentano solo malattia superficiale o carcinoma *in situ* sono inclusi nel gruppo dei pazienti responsivi.

In gran parte degli studi americani, i pazienti sottoposti a trattamento conservativo sono stati selezionati in base alla risposta clinica completa dopo una prima parte del trattamento radiochemioterapico (40 Gy in 20 sedute + 100 mg/m² di cisplatino il 1° e il 22° giorno) (Tester et al., 1993) o del trattamento radiochemioterapico preceduto da TURBT e 2 cicli di CMV (Tester et al., 1996; Kachnic et al., 1997; Shipley et al., 1998). In alcuni studi europei (Sauer et al., 1998; Tirindelli Danesi et al., 1997, 2004), la decisione della cistectomia è invece presa al termine dell'intero trattamento radiochemioterapico per i pazienti con persistenza di tumore. Le due opzioni sono risultate equivalenti per quanto riguarda la sopravvivenza a 5 anni e la sopravvivenza con vescica conservata. Più elevata è tuttavia risultata la percentuale di risposte complete e di conservazione d'organo (~80%) negli studi che hanno somministrato l'intero trattamento senza effettuare alcuna selezione, rispetto a quelli (52-66%) che hanno selezionato i pazienti due settimane dopo una prima parte del trattamento radiochemioterapico.

Nelle varie casistiche di terapia conservativa, circa il 20-35% dei pazienti è comunque infine sottoposto alla cistectomia radicale. In questo gruppo di pazienti è stata riportata una sopravvivenza globale a 5 anni di circa il 60% nello stadio T2 e del 40% nello stadio T3-T4 a conferma che la chirurgia radicale mantiene le sue potenzialità curative anche dopo il trattamento conservativo (Shipley et al., 2002).

Fattori prognostici

Fattori predittivi importanti sono lo stadio, la radicalità della TURV e la presenza o meno di idroureteronefrosi.

Il fattore predittivo più importante è tuttora rappresentato dallo stadio clinico iniziale. Infatti, la sopravvivenza globale riportata nelle varie casistiche risulta intorno al 60% nei pazienti con malattia allo stadio T2

e di circa il 40% in quelli con stadio T3-T4a. Nello stesso modo lo stadio clinico risulta un fattore predittivo importante anche nel gruppo di pazienti sopravvissuti con vescica conservata. La sopravvivenza è infatti riportata intorno al 65% nello stadio T2 e scende al 35-50%, nello stadio T3 e a meno del 20% nello stadio T4 (Rodel et al., 2002; Shipley et al., 2002; Tirindelli Danesi et al., 2004).

E' importante sottolineare il ruolo della resezione endoscopica riduttiva precedente al trattamento chemio-radioterapico. La percentuale di risposte complete riportate al termine della terapia riflette infatti non solo l'attività della chemio-radioterapia, ma anche la radicalità della TURV.

In diversi studi, la capacità di resecare in modo completo per via endoscopica il tumore visibile costituisce un fattore predittivo della risposta e della sopravvivenza, nell'analisi univariata e multivariata (Shipley et al., 1987; Rodel et al., 2002).

La presenza o l'assenza di idroureteronefrosi al momento della diagnosi sembra costituire un fattore prognostico discutibile.

Nell'esperienza del MGH la percentuale di risposte complete risultava del 68% nei pazienti senza idroureteronefrosi e del 37% nei pazienti con idroureteronefrosi.

La sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è risultata rispettivamente del 48 e del 53% nei pazienti con idroureteronefrosi e del 55 e 64% nei pazienti senza idroureteronefrosi (Shipley et al., 2002).

Tuttavia, un altro lavoro non ha mostrato nessuna differenza significativa tra la presenza o l'assenza di idronefrosi. (Tirindelli Danesi et al., 2004) sia nella sopravvivenza globale (59.3 vs. 58%, rispettivamente) sia nella sopravvivenza causa-specifica a 5 anni (72.5 vs. 76.1%, rispettivamente). La risposta iniziale al trattamento non sembra costituire un fattore predittivo della sopravvivenza, ma sembra essere un fattore predittivo indipendente della preservazione dell'organo.

L'età avanzata sembra costituire un fattore predittivo sfavorevole per quanto riguarda la sopravvivenza globale, ma non per la sopravvivenza libera da malattia (Rodel et al., 2002), anche se alcuni hanno osservato addirittura una migliore, sia pur non significativa, sopravvivenza nei pazienti di età superiore a 65 anni (Tirindelli Danesi et al., 2004). L'età, quindi, sembra costituire un fattore ininfluenza.

Confronti con la chirurgia

La discrepanza tra stadio clinico e stadio patologico rende difficile il confronto tra serie di pazienti trattati con la cistectomia radicale e pazienti trattati con chemioradioterapia definitiva. Infatti, lo stadio clinico più frequentemente sottostima l'estensione della malattia, introducendo un *bias* a favore delle serie chirurgiche.

Nelle serie chirurgiche la sopravvivenza osservata a 5 anni risulta tra il 36 e il 48% in pazienti con malattia allo stadio T2-T4a ed anche nel più recente studio Intergruppo risultava del 43% (Dalbagni et al., 2001; Stein et al., 2001; Grossman et al., 2003).

I recenti studi di preservazione della vescica mediante radiochemioterapia concomitante dopo TURV hanno mostrato una sopravvivenza globale a 5 anni, tra il 45% ed il 58% (60-70% nei T2), con il 40-50% dei pazienti sopravvissuti con la propria vescica senza cancro e normalmente funzionante.

Il confronto indiretto tra le serie chirurgiche e quelle dei pazienti trattati in maniera conservativa sembra pertanto indicare risultati clinici sovrapponibili sia in termini di sopravvivenza che di recidiva di malattia.

Tossicità a lungo termine

Uno studio recente condotto al MGH sugli effetti a lungo termine della chemio-radioterapia ha evidenziato che nella maggior parte dei pazienti con vescica intatta era preservata una buona funzione vescicale e che solo in circa un quinto dei pazienti era presente una lieve sintomatologia intestinale e una lieve incontinenza. Anche l'attività sessuale non risultava compromessa in questo studio (Zietman et al., 2003). Un altro studio, recentemente pubblicato, su 77 pazienti con un follow-up mediano di oltre 80 mesi ha confermato l'assenza di tossicità tardive rilevanti (Tirindelli Danesi et al., 2004).

Studi con approccio trimodale

Autore	N° Pz	Trattamento induzione	CR* (%)	Trattamento consolidamento	Viventi (%)	Viventi (%) con vescica	Vesciche conservate (%)
RTOG 85-12 Tester 1993 Updated 1996	49	40 Gy (1.8 x5/sett) CDDP 100mg/mq gg 1,22	66	24 Gy (1.8 x 5/sett) CDDP 100 mg/mq g1	52 (5 a)	40	52
RTOG 88-02 Tester 1996	91	CMV x 2 39.6 Gy (1.8x5/sett) CDDP 70 mg/mq gg1, 21	75	25.2 Gy (1.8x5/sett) CDDP 70 mg/mq g1	51 (4 a)	44 (4 a)	60
Fellin 1997	56	CMV x 2 40 Gy (1.8x5/sett) CDDP 100 mg/mq gg 1,22	50	24 Gy (1.8x5/sett) CDDP 100 mg/mq gg 1,22	59 (5 a)	41 (5 a)	
Housset 1993 Housset 1997	120	24 Gy (3.0x8/17 gg) 5FU 400mg/mq + CDDP 15mg/mq gg 1-3, 15-17	77	10 Gy (2.5x4/17 gg) 5FU 400mg/mq + CDDP 15mg/mq gg 1-3, 15-17	63 (5 a)	38	60
Kachnic 1997	106				52 (5a)	40 (5a)	65
Cervek 1998	105	CMV x 2 50 Gy (2 x 5/sett.)	52	No	58 (4a)	45 (4a)	
Sauer 1998	333		71	---	56 (5a)	41	79
RTOG 89-03 Shipley 1998	123	CMV x 2 (random) 39.6 Gy (1.8x5/sett) CDDP 70 mg/mq gg1, 21	59	25.2 Gy (1.8x5/sett) CDDP 70 mg/mq g1	49 (5 a)	38 (5 a)	50
Arias 2000	50	MVAC x2 45 Gy (1.8x5/sett) CDDP 20 mg/mq i.c. gg 1-5	68	20Gy (2.0x5/sett)	48 (5 a)	---	
RTOG 95-06 Kaufman 2000	34	24 Gy (3.0x8/17 gg) 5FU 400mg/mq + CDDP 15mg/mq gg 1-3, 15-17	67	10 Gy (2.5x4/17 gg) 5FU 400mg/mq + CDDP 15mg/mq gg 1-3, 15-17	83 (3 a)	66 (3 a)	
Shipley 2002	190	CMV x 2 40 Gy (2.0x5/sett) CDDP 40 mg/mq gg 1, 21	64	24.8 Gy (2.0x5/sett) CDDP 40 mg/mq gg 1	54 (5 a)	46 (5 a)	
Caffo 2003	16 (T2)	54 Gy (1.8x5/sett) Gem 100-200....500 mg/mq sett x 6 CDDP 100 mg/mq gg1,22	16/16	No	----	----	

continua

...Continua

Autore	N° Pz	Trattamento induzione	CR* (%)	Trattamento consolidamento	Viventi (%)	Viventi (%) con vescica	Vesciche conservate (%)
RTOG 97-06 Hagan 2003	47	40.3Gy (1.8 pelvi, 1.6 vescica bid x12/16 gg) CDDP 20mg/mq gg 1-3, 8-10, 15-17	74	24 Gy (1.5 bid pelvi x8/17 gg) CDDP 20mg/mq gg 1-3, 8-10 + CMV x3	61 (3 a)	48 (3 a)	
RTOG 99-06 Shipley 2003	in corso	40.3 Gy (1.6 pelvi, 1.5 vescica bid x13/17 gg) Taxolo 50mg/mq gg 1,8 / CDDP 20mg/mq gg1-2, 8-9	in corso	24 Gy (1.5 bid pelvi x8/17 gg) Taxolo 50mg/mq gg 1,8 / CDDP 20mg/mq gg1-2, 8-9	in corso	in corso	
Wen-Cheng 2003	23	CDDP 20 mg i.v. 89% 5 Fu 500 mg/m ² Leucovorin every 21 days 60-61.2 Gy	89	69 (3°)	69 (3°)		
Kent 2004	23 (T2)	60 Gy (2.0x5/sett) Gem 10 -20 - 27...33mg/mq x2/ sett	21/22	No	18/23 (43 mesi)	16/23 (43 mesi)	
Peyromaure 2004	43 (T2)	24 Gy (3.0 bid gg 1,3,15,17) 5FU 400mg/mq + CDDP 15mg/mq gg 1-3, 15-17	74	24 Gy (3.0 bid gg 1,3,15,17) 5FU 400mg/mq + CDDP 15mg/mq gg 1-3, 15-17	60 (causa spec. 5 a.)	-----	
Rodel 2004	289 (145) (95) (49)	55.4 - 59.4 Gy pelvi (+ LA in 51) + boost vescica (1.8 Gyx5/sett) CDDP 25mg/mq gg 1-5, 29-33 Carbo 65 mg/mq CDDP 20mg/mq + 5FU 600mg i.c	66 (57) ⁺ 82 (78) 87 (82)	No	45 (5 a) (40) ⁺ 62 (5 a) (47) 65 (5 a) (54)		80
Tirindelli Danesi 2004	77	CMV x 2 69 Gy (bid)	90	57 (5a)	57 (5a)	47 (5a)	80

⁺ dopo TURV non radicale

Bibliografia

- Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983; 9:142-7
- Arias F, Dominguez MA, Martinez E et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma final report of a single institutional organ sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 373-78
- Batata MA, Chu FCH, Hilaris BS et al. Factors of prognostic and therapeutic significance in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 575-79
- Bloom HJ, Hendry WF, Wallace DM et al. Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* 1982; 54: 136-51
- Borgaonkar S, Jain A, Bollina P, McLaren DB et al. Radical radiotherapy and salvage cystectomy as the primary management of transitional cell carcinoma of the bladder. Results following the introduction of a CT planning technique. *Clin Oncol* 2002;14: 139-40
- Caffo O, Fellin G, Graffer U et al. Phase I study of gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 57(5): 1310–1316
- Cervek J, Cufer T, Zakotnik B. Invasive Bladder cancer: our experience with bladder sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:273-278
- Cowan RA, McBain CA, Ryder WDJ, et al. Radiotherapy for muscle invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59: 197-207
- Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165:1111-1116
- De Crevoisier R, Ammor A, Court B et al. Bladder-conserving surgery and interstitial brachytherapy for lymph node negative transitional cell carcinoma of the urinary bladder: results of a 28-year single institution experience. *Radiother Oncol* 2004; 72: 47–157

- Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kuhn R, Wittekind C, Altendorf-Hofman A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:261-266
- Edsmyr F, Andersson L, Esposti PL, et al. Irradiation therapy with multiple small fractions per day in urinary bladder cancer. *Radiat Oncol* 1985; 4:197-203
- Fellin G, Graffer U, Bolner A, Ambrosini G, et al. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. *Br J Urol* 1997; 80: 44-9
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RV, Sarosdy MF, Wood DP, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:859-866
- Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I/II trial of bladder conservation employing TURBT, accelerated irradiation sensitized with cisplatin followed by adjuvant MCV chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:20
- Hagan M, Winter K, Kaufman D, Wajzman Z, Zietman A, Heney N, Toonkel L, Jones C, Roberts J, Shipley W. RTOG 9706. Initial report of a phase I/II trial of selective bladder- conservation employing TURB, twice daily accelerated irradiation sensitised with cisplatin followed by adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:665-672
- Hayler CRR, Paszat LF, Groome PA et al. A population based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1239-45
- Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neo-adjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer. Ten year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16: 1298-301
- Horwich A, Pendlebury S, Dearnaley DP. Organ conservation in bladder cancer. *Eur. J Cancer* 1995,31 (Suppl.5):208
- Horwich A, Dearnaley DP, Huddart R et al. A trial of accelerated fractionation in T2/3 bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(suppl 1): 204
- Housset M, Maulard C, Chretien Y et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-57

- Housset M, Dufour B, Maulard-Durdux C et al. Concomitant fluorouracil cisplatin and bifractionated split course radiation therapy for invasive bladder cancer. *Proc ASCO 1997; abst 1139*
- Kachnic L, Kaufman DS, Heney NM, et al.: Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol 1997; 15:1022-1029*
- Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efird JT. Selective bladder preservation by combined modality treatment of invasive bladder cancer. *New Engl J Med 1993; 329:1377-1382*
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. The initial results in muscle invading bladder cancer of RTOG 95-06 phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *The Oncologist 2000;5: 471-76*
- Kent EK, Sandler H, Montie J et al. Combined modality therapy with Gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol 2004; 22: 2540-45*
- 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;31: 247-254*
- Miller LS. Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stage B2 and C. *Cancer 1977; 39 (suppl): 973*
- Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Conformal Radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol 2004; 73(3): 387*
- Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. *Acta Oncol. 1994; 33:397-40*
- Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, Franzone P, Giudici S, Martorana G, Boccardo F., Giuliani L, Vitale V. Alternatine chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:173-178*
- Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P et al. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. *Urology 2004; 63: 73-77*
- Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer. Long term results. *J Clin Oncol 2002; 20:3061-7*

- Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Zorcher T, Papadopoulos T, Dunst J, Schrott K M, Sauer R. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1303-1309
- Rodel C, Weiss C, Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Sem Radiat Oncol* 2004; 15:28-35
- Salminen E. External beam radiation treatment of urinary bladder carcinoma. *Acta Oncol* 1990; 29: 909-14
- Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:121-127
- Scher HI, Herr HV, Sternberg C et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Experience with the MVAC regimen. *Br J Urol* 1989; 64: 250-56
- Sell A, Jakobsen A, Nerstrom B et al. Treatment of advanced bladder cancer category T2, T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumour. DAVECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. *Scand J Urol Nephrol* 1991;138: 193-201
- Sengelov L, von der Maase H. Radiotherapy in bladder cancer. *Radiother Oncol* 1999; 52: 1-14
- Shelley MD, Wilt TJ, Barber J, Mason MD. A meta-analysis of randomised trials suggests a survival benefit for combined radiotherapy and radical cystectomy compared with radical radiotherapy for invasive bladder cancer: are these data relevant to modern practice? *Clin Oncol* 2004; 16:163-5
- Shipley W, Prout GR, Kaufman SD, Perrone TL. Invasive bladder carcinoma. The importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation. *Cancer* 1987;60:514-520
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576-358

- Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment : long term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60: 62-67
- Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ et al. Overview of bladder cancer trials in Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 2003; 97 (suppl 8), 2115-19
- Smith JA Jr, 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; 157:805-7
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer : long term results in 1.054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-675
- Tester W, Porter A, Asbell S et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783-790
- Tester W, Caplan R, Heaney J et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of RTOG Phase II trial 88-02. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119-126
- Tirindelli Danesi D, Arcangeli G, Cruciani E, et al. Combined treatment of invasive bladder carcinoma with transurethral resection, induction chemotherapy, and radical radiotherapy plus concomitant protracted infusion of cisplatin and 5 fluorouracil. A phase I study. *Cancer* 1997; 80:1464-1471
- Tirindelli Danesi D, Arcangeli G, Cruciani E, et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy. Long term results. *Cancer* 2004; 101:2540-2548
- Wen-Cheng C, Chuang-Chi L, Cheng-Keng C, et al. Concurrent cisplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:726-733
- Wijkstrom H, Edsmyr F, Nilsson B. Treatment of invasive grade 3 transitional cell bladder cancer. A retrospective study of 10 years experience with external irradiation and preoperative irradiation and cystectomy. *Eur Urol* 1987; 13: 300-304

- Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK et al. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 734–745
- Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, Talcott JA, Shipley WU. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long term survivors. *J Urol* 2003; 170:1772-1776

7.3 Chemioterapia neoadiuvante

Premessa

Il carcinoma infiltrante rappresenta il 15-25% dei casi di neoplasia vescicale e, nonostante la crescente evidenza di una migliore efficacia dell'approccio terapeutico integrato, è tuttora considerato una malattia letale, con una prognosi a lungo termine strettamente correlata allo stadio clinico-patologico iniziale. La cistectomia radicale è da sempre considerata lo standard di cura, tuttavia moderne casistiche urologiche confermano l'evidenza di una prognosi sostanzialmente sfavorevole, con una sopravvivenza a 5 anni che, dal 60-65% per lo stadio patologico pT2 passa al 36-58% per il pT3 ed al 4-29% per il pT4 (Lerner et al., 1992). La prognosi degli stadi pT3-4, apparentemente molto variabile, è strettamente correlata alla presenza di metastasi linfonodali locoregionali, che si rendono evidenti alla revisione patologica in circa la metà dei casi e alla variabilità dell'incidenza di progressione sistemica di malattia (Herr, 1994; Madersbacher et al., 2003). I tratti della storia naturale del carcinoma vescicale infiltrante hanno così consolidato due evidenze: il carattere sistemico di questa neoplasia e la necessità di una valida integrazione della chirurgia con la chemioterapia antineoplastica sistemica, come unico approccio in grado di esercitare un effetto migliorativo sulla prognosi della malattia.

Quest'ultima convinzione ha guidato la ricerca clinica degli ultimi 15 anni, attraverso la conduzione di numerosi studi randomizzati rivolti alla valutazione dell'efficacia del trattamento chemioterapico, in fase pre-operatoria con intento neoadiuvante o post-operatoria con intento adiuvante.

Le basi razionali della chemioterapia neoadiuvante

Nel corso degli ultimi anni, il significato della chemioterapia ad intento neoadiuvante è stato oggetto di interpretazioni diverse in relazione al contesto clinico di malattia neoplastica in cui veniva applicato. Nel caso del carcinoma vescicale infiltrante, la chemioterapia neoadiuvante è stata impiegata come trattamento preliminare alla cistectomia radicale d'intenzione in caso di malattia reseccabile (stadiazione T2-4a dopo TURV diagnostica in assenza di evidenze clinico-radiologiche di interessamento linfonodale o metastatico a distanza) o come terapia integrata nell'approccio conservativo *bladder sparing* che prevedeva una chirurgia di minima o nessuna chirurgia (Kuczyk et al., 2003).

Quest'ultima modalità applicativa della chemioterapia neoadiuvante, peraltro affascinante per i vantaggi in termini della qualità della vita dopo conservazione della vescica, non sarà affrontata per la mancanza di esperienze randomizzate che ne comprovino l'efficacia.

Le basi razionali dell'approccio neoadiuvante o adiuvante sono rappresentate dall'elevato tasso di recidive locoregionali e a distanza dopo cistectomia radicale e dalla chemiosensibilità del carcinoma vescicale. Quest'ultima evidenza trova il proprio fondamento negli elevati tassi di risposte obiettive e complete alla chemioterapia dimostrate negli studi clinici randomizzati condotti nella malattia avanzata e nella disponibilità di regimi di trattamento con tossicità complessivamente contenuta (Hussain et al., 2003). La collocazione temporale della chemioterapia rispetto alla cistectomia è stato oggetto di aspre controversie, peraltro non del tutto superate. Al di là delle convinzioni metodologiche, è necessario ricordare che la differenza fra l'approccio neoadiuvante ed adiuvante risiede fondamentalmente nell'impatto clinico del trattamento, che si traduce in una serie di teorici vantaggi e svantaggi. Il primo aspetto positivo del trattamento neoadiuvante è rappresentato dalla riduzione volumetrica del volume neoplastico che, in caso di sottostadiazione (*down-staging*) con eradicazione della malattia extravesicale, può migliorare il controllo locale di malattia, ma che, anche in caso di mancata sottostadiazione (*down-sizing*), può rendere tecnicamente più agevole la resezione. Il secondo importante aspetto è il controllo precoce delle micrometastasi eventualmente presenti e la prevenzione della stimolazione della crescita delle localizzazioni occulte di malattia in conseguenza della rimozione della neoplasia primitiva. La chemioterapia neoadiuvante consente di verificare in vivo la chemiosensibilità della malattia, fornendo la possibilità di scegliere fra un'eventuale prosecuzione post-operatoria della chemioterapia, ovvero la sua interruzione in caso di inefficacia. La somministrazione pre-operatoria aumenta la possibilità di mantenere una maggiore intensità di dose della chemioterapia, per le migliori condizioni cliniche del paziente rispetto alla fase post-operatoria. Il principale svantaggio, rispetto alla chemioterapia adiuvante, è rappresentato dalla mancanza di una stadiazione di malattia certa, che espone tangibilmente al rischio di sovratrattamenti, se si considera che la discrepanza fra stadiazione clinica e patologica è, nelle diverse casistiche, costantemente superiore al 20-25% dei casi. Il secondo maggiore effetto negativo è legato al rischio di selezionare cloni cellulari chemioresistenti, che potrebbero determinare una progressione di

malattia in corso di terapia neoadiuvante, precludendo la possibilità di una chirurgia possibilmente radicale e curativa. Quest'ultimo aspetto spiega, e in parte giustifica, la riluttanza di gran parte della comunità urologica alla condivisione della migliore scelta terapeutica e all'accettazione di un approccio neoadiuvante, che invariabilmente dilaziona di 3-4 mesi la resezione chirurgica.

Gli studi randomizzati

Il numero degli studi clinici che prevedevano una randomizzazione fra la chemioterapia neoadiuvante verso nessun trattamento prima di un trattamento locale, chirurgico o radiante, ad intento radicale, testimonia una netta preferenza dei ricercatori per l'approccio neoadiuvante rispetto a quello adiuvante. Nel corso degli ultimi 20 anni, sono stati condotti 12 maggiori studi randomizzati, impiegando campioni di popolazione diversi e regimi di trattamento che hanno rispecchiato l'evoluzione della chemioterapia nella fase avanzata di malattia (Tabella 2).

Tabella 2 Studi randomizzati di chemioterapia neo-adiuvante

Autore	Pazienti	Trattamento Sperimentale	Controllo	Differenza
ABCSG Wallace DN <i>Brit J Urol 1991</i>	96	DDP (x2) + RT	RT	no
WMURG Wallace DN <i>B J Urol 1991</i>	159	DDP (x3) + RT	RT	no
NCBSG Rintala E <i>SJUN 1993</i>	311	DDP+ADM (x2) + RT + Cistectomia	RT + Cistectomia	migliore solo nei pT3-T4a (p=.03)
NICR/G Canobbio C <i>ASCO 1995</i>	104	DDP+5FU (x2) + RT + Cistectomia	Cistectomia	no
SGUCG Martinez-Piñeiro JA <i>J Urol 1995</i>	122	DDP (x3) + Cistectomia	Cistectomia	DFS prolungato (p=.03)
GISTV Cortesi E <i>ASCO 1995</i>	153	M-VEC (x3) + Cistectomia	Cistectomia	no
NCIC Coppin CM <i>JCO 1996</i>	99	DDP (x3) + RT	RT ± Cistectomia	no

Tabella 2 continua.....

Autore	Pazienti	Trattamento Sperimentale	Controllo	Differenza
Egyptian Abol-Enein H <i>Br J Urol</i> 1997	194	CMV (carboplatino) (x3) + cistectomia	Cistectomia	si (sopravvivenza non riportata)
GUONE Bassi P <i>J Urol</i> 1999	206	M-VEC (x3) + Cistectomia	Cistectomia	no
MRC/EORTC - ICT <i>Lancet</i> 1999	975	CMV (x3) + Cistectomia (o RT)	Cistectomia (o RT)	no
NCBSG Malmström <i>Eur Urol</i> 1999	316	DDP+MTX + Cistectomia	Cistectomia	no
SWOG 8710 – INT 0080 Grossman HB <i>NEJM</i> 2003	317	M-VAC (x3) + Cistectomia	Cistectomia	si

Legenda: **DDP** = cisplatino; **RT** = radioterapia; **ADM** = doxorubicina;
5FU = 5-Fluorouracile; **M-VEC** = Methotrexate, Vinblastina, Epidoxorubicina, Cisplatino;
MTX = Methotrexate; **CMV** = Cisplatino, Methotrexate, Vinblastina;
M-VAC = Methotrexate, Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino

La maggioranza degli studi condotti e pubblicati fino alla fine degli anni '90 non hanno dimostrato un beneficio significativo in sopravvivenza a favore della chemioterapia neoadiuvante; migliori informazioni possono essere tratte dalle esperienze cliniche di più recente pubblicazione. Lo studio più importante in quest'ambito, condotto in collaborazione dal *Medical Research Council* (MRC) e dall'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), prevedeva una randomizzazione fra una chemioterapia secondo lo schema CMV (cisplatino, methotrexate, vinblastina) verso nessuna terapia prima della cistectomia o radioterapia radicale, scelte a giudizio dell'investigatore (*International Collaboration of Trialists*). La prima pubblicazione dei risultati dello studio, progettato per identificare una differenza del 10% in sopravvivenza globale a favore della chemioterapia, evidenziò un vantaggio non significativo del 5.5% a 3 anni a favore della terapia neoadiuvante. Un recente aggiornamento, dopo un follow-up mediano di 7 anni, ha tuttavia dimostrato un mantenimento del beneficio pari al 6% a favore della chemioterapia a distanza di 5 e 8 anni dal trattamento, con

una differenza ai limiti della significatività statistica, mentre un vantaggio significativo è stato riportato per la sopravvivenza libera da malattia e da progressione locale di malattia, indipendentemente dal tipo di trattamento locale adottato (Hall, 2002). Il secondo maggiore studio, SWOG8710-INT0080, è stato condotto da un intergruppo Statunitense che riuniva i maggiori gruppi collaborativi sotto l'egida dello SWOG (Grossman et al., 2003). Questo studio, iniziato nel 1987, ha incluso in un periodo di 11 anni, 317 pazienti con malattia T2-T4a, di cui 307 considerati eleggibili, che sono stati randomizzati a ricevere 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante secondo il classico regime M-VAC (methotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino) seguiti dalla cistectomia radicale verso la sola cistectomia. Gli obiettivi primari erano rappresentati dalla valutazione della sopravvivenza globale e dell'effetto di *down-staging* tumorale della chemioterapia. Nel complesso, oltre l'80% dei pazienti nei due gruppi di trattamento sono stati sottoposti al trattamento chirurgico, che prevedeva la cistectomia radicale unitamente alla linfadenectomia pelvica bilaterale e non ci sono state differenze di rilievo nell'incidenza delle sequele post-operatorie maggiori. Dopo un follow-up mediano di oltre 8 anni, il braccio di trattamento combinato è stato caratterizzato da una sopravvivenza mediana di 77 mesi verso 46 della sola chirurgia, con una riduzione non statisticamente significativa del rischio di morte del 25% nei pazienti sottoposti a chemioterapia ($p=0.06$). L'analisi delle risposte patologiche alla chemioterapia pre-operatoria ha dimostrato una completa regressione delle neoplasia (pT0) nel 38% dei casi contro il 15% nel gruppo della sola cistectomia. Questa condizione si è dimostrata un potente fattore prognostico, conferendo una probabilità di sopravvivenza dell'85% dei casi a 5 anni. Un altro vantaggio legato all'impiego della chemioterapia è stato un incremento significativo della sopravvivenza libera da malattia ($p=0.002$).

Del tutto recentemente, è stata pubblicata l'analisi congiunta degli studi randomizzati condotti dal gruppo urologico svedese (Nordic 1 e 2). Il primo studio prevedeva l'impiego pre-operatorio dello schema cisplatino-adriamicina associato alla radioterapia verso sola radioterapia (Malmstrom et al., 1996), mentre il secondo randomizzava i pazienti fra chemioterapia con cisplatino-metotrexate verso nessuna terapia prima della cistectomia (Sherif et al., 2004). Dei due studi, solo il primo aveva evidenziato un vantaggio significativo per la sopravvivenza globale a favore della chemioterapia nei pazienti con malattia localmente invasiva (T3-T4a), mentre negativo era risultato il secondo. L'analisi combinata su un totale di 620 pazienti ha dimostrato un vantaggio assoluto dell'8%

a 5 anni con una riduzione del rischio di morte del 20% correlato con l'impiego della chemioterapia con cisplatino (Sherif et al., 2004).

Uno studio randomizzato, peraltro unico nella sua tipologia, ha confrontato la chemioterapia adiuvante post-cistectomia con un approccio misto che prevedeva una fase induttiva con due cicli di M-VAC seguiti da cistectomia e 3 cicli adiuvanti dello stesso regime. Lo studio si proponeva di confrontare un approccio puro adiuvante, considerato lo standard nel centro di appartenenza, con una modalità di trattamento in grado di combinare i vantaggi della chemioterapia pre- e post-operatoria (Millikan et al., 2001). Pur nelle sue piccole dimensioni (140 pazienti complessivi), questo studio non ha evidenziato nessuna differenza nel confronto diretto fra i due approcci per la sopravvivenza globale, che è stata tuttavia superiore al controllo storico della casistica relativa alla sola cistectomia, mentre ha confermato un'elevata incidenza di errori di sottostadiazione nel braccio dei pazienti sottoposti a chemioterapia induttiva.

L'interpretazione degli studi randomizzati: le meta-analisi

Dopo una prima negativa revisione condotta sui primi studi randomizzati (Ghersa et al., 1995), nel 2003 è stata pubblicata una nuova meta-analisi condotta dal MRC e basata sulla valutazione dei dati individuali di 10 studi, per un totale di oltre 2600 pazienti trattati (*Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration*). Tutti i maggiori studi sono stati inclusi nell'analisi finale, ad esclusione dello studio SWOG 8710, per il parere contrario degli autori alla pubblicazione prematura dei dati definitivi. L'impiego della chemioterapia indipendentemente dal regime ha determinato una riduzione del rischio di morte del 9% a 5 anni con vantaggio non significativo del 3% in sopravvivenza globale. Tale vantaggio tuttavia saliva al 5% nel sottogruppo degli studi che prevedevano l'utilizzo dei moderni regimi di polichemioterapia e si traduceva in una riduzione assoluta del rischio di morte del 13% (HR 0.87, p=0.0016). Un chiaro e significativo vantaggio a favore della polichemioterapia si rendeva evidente anche per la sopravvivenza libera da malattia, la sopravvivenza libera da progressione a livello locoregionale e la sopravvivenza libera da progressione a distanza, confermando ulteriormente la solidità e la validità del risultato.

A conferma delle conclusioni della meta-analisi MRC, basata sulla collezione dei dati dei singoli pazienti, è stata recentemente pubblicata una terza revisione sull'argomento da parte di un gruppo canadese

impegnato in programma di ricerca basata sull'evidenza (Winqvist et al., 2004). Questa meta-analisi, basandosi sull'analisi cumulativa dei dati dei singoli studi, appare metodologicamente meno valida rispetto a quella inglese, tuttavia al pari di questa, deve essere considerata per l'importanza delle conclusioni. I dati validi per l'analisi sono stati ricavati da 11 studi randomizzati per un totale di oltre 2.600 pazienti. Negli 8 studi che hanno impiegato una combinazione chemioterapica contenente cisplatino, è stato riscontrato un beneficio assoluto del 6.5% per la sopravvivenza a 5 anni con una differenza statisticamente significativa (HR 0.87, p=0.006). I dati relativi alla sopravvivenza libera da malattia e da progressione locale non erano disponibili, tuttavia sembravano compatibili con l'andamento dei dati di sopravvivenza globale.

La valutazione prognostica

Nell'ambito della terapia neoadiuvante, la determinazione prognostica ha recentemente acquisito notevole importanza in relazione alla significatività dei risultati di recenti studi molecolari e chirurgico-patologici.

Relativamente al ruolo dei fattori molecolari, studi retrospettivi hanno dimostrato che l'espressione di geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare sono in grado di influenzare pesantemente la prognosi di pazienti sottoposti ad un trattamento locale ad intento radicale. In particolare, le alterazioni mutazionali dei geni oncosoppressori p53, Rb e p21 sarebbero correlate ad una più alta incidenza di recidive di malattia ed ad una sopravvivenza più breve, indipendentemente dallo stadio patologico di malattia (Chatterjee et al., 2004; Shariat et al., 2004). Queste variabili prognostiche potrebbero quindi assumere un ruolo di fattori determinanti per la scelta di trattamenti aggiuntivi alla sola chirurgia radicale e studi cooperativi statunitensi si sono recentemente orientati in questa direzione.

Il ruolo determinante delle variabili chirurgico-patologiche nel trattamento del carcinoma vescicale invasivo, da sempre supposto, è stato recentemente confermato dalla pubblicazione dell'analisi retrospettiva dei dati patologici dello studio SWOG/INT-0080 (Herr et al., 2004). Nel modello multivariato, solo la presenza di margini di resezione negativi ed un numero di linfonodi rimossi superiore a 10, si sono dimostrati fattori predittivi della sopravvivenza a 5 anni, indipendentemente dal braccio di trattamento (chemioterapia

neoadiuvante verso nessun trattamento). Questi risultati pongono un nuovo interrogativo relativo alla capacità della qualità della chirurgia di annullare le differenze in termini di *outcome* a lungo termine prodotte dalla chemioterapia neoadiuvante e rimettono in discussione la validità stessa di tutti gli studi randomizzati finora condotti, che andrebbero riletti alla luce di queste nuove evidenze.

Conclusioni

I presupposti teorici e le evidenze degli studi clinici randomizzati forniscono una chiara base razionale a supporto della validità dell'approccio terapeutico neoadiuvante. La problematica relativa alla scelta dell'approccio adiuvante e neoadiuvante deve considerarsi attuale e, nonostante i sostenitori della seconda filosofia di trattamento annoverino dalla loro parte l'evidenza scientifica della letteratura, senz'altro meno consistente per la chemioterapia adiuvante, nessuno può pronunciarsi in termini di certezza in merito alla questione. Le principali aree di controversia e di confronto sono relative alla selezione ottimale dei pazienti da sottoporre ad un trattamento chemioterapico integrativo alla chirurgia. Il rischio di sovra- e sottostadiazioni diagnostiche è tuttora troppo elevato per consentire una corretta programmazione della strategia terapeutica. Allo stesso modo, appare inaccettabile il rischio legato ad una tossicità da chemioterapia potenzialmente letale o la possibilità comunque reale di progressione di malattia in corso di trattamento neoadiuvante. E' convinzione comune che l'integrazione della chirurgia con la chemioterapia possa realmente migliorare la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma vescicale invasivo, tuttavia nuove ricerche devono essere mirate all'identificazione di fattori di rischio clinico-patologici e molecolari. Appare evidente che la combinazione di tali fattori potrebbe orientare la scelta del trattamento in fase pre-operatoria per i pazienti ad alto rischio di residuo post-chirurgico di malattia e con malattia chemiosensibile o in fase post-operatoria per i pazienti con chirurgia subottimale e con alto rischio di recidiva sistemica.

Bibliografia

- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 Jun 7;361(9373):1927-34

- Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D, et al. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004 Mar 15;22(6):1007-13
- Ghersi D, Stewart LA, Parmar MKB et al. Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. *Br J Urol* 1995;75(2):206-13
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 28;349(9):859-66
- Hall RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (Abstr 710)
- Herr HW. Uncertainty, stage and outcome of invasive bladder cancer. *J Urol* 1994;152(2 Pt 1):401-2
- Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2781-9
- Hussain SA, James ND. The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol* 2003;4(8):489-97
- International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999;354(9178):533-40
- Kuczyk M, Turkeri L, Hammerer P, Ravery V. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? *Eur Urol* 2003;44(1):57-64
- Lerner SP, Skinner E, Skinner DG. Radical cystectomy in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19(4):713-23
- 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(4):690-6
- Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996 ;155(6):1903-6

- Millikan R, Dinney C, Swanson D et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4005-13
- Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J et al. p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1014-24
- Sherif A, Rintala E, Mestad O et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):419-25
- Sherif A, Holmberg L, Rintala E et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004;45(3):297-303
- Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004 ;171(2 Pt 1):561-9

7.4 Chemioterapia adiuvante

Le storiche controversie sul trattamento del carcinoma vescicale infiltrante, generalmente considerato una malattia letale nonostante un approccio chirurgico aggressivo (Prout et al., 1956), si sono arricchite di recente di nuovi importanti elementi che, se da una parte hanno contribuito a chiarire maggiormente il ruolo della chemioterapia perioperatoria (neo-adiuvante), dall'altra hanno reso ancora più problematica la gestione clinica del paziente nella pratica corrente, in attesa dei risultati degli studi in corso.

Razionale

La cistectomia radicale (cistectomia *en bloc*, linfadenectomia pelvica ed iliaca bilaterale, ricostruzione delle vie urinarie inferiori) si è da tempo consolidata come *gold-standard* nel trattamento del carcinoma della vescica infiltrante, nonostante la metà di questi pazienti sia comunque destinata a sviluppare una precoce ripresa di malattia, con tassi di sopravvivenza strettamente correlati allo stadio patologico. Inoltre, malgrado i continui affinamenti operatori (tecniche ricostruttive e di *nerve-sparing*), tale procedura resta ancora pesantemente invalidante sul piano anatomico-funzionale e psicologico, con un non trascurabile impatto negativo sulla qualità della vita del paziente (Cookson et al., 2003).

Una recente revisione di una casistica mono-istituzionale includente oltre 1.000 cistectomie radicali effettuate con intenti curativi in un arco temporale di oltre 26 anni (fino 1997) (Stein et al., 2001), accanto ad un accettabile tasso di complicanze (28%) e di mortalità (2.5%) post-operatorie, ha confermato come la sopravvivenza libera da ricaduta a 5 e 10 anni sia influenzata principalmente dalla profondità dell'infiltrazione della parete vescicale e dall'estensione loco-regionale, soprattutto in rapporto al coinvolgimento dei linfonodi regionali, risultando compresa tra oltre l'87% ($\geq 76\%$ a 10 anni) per i tumori infiltranti organo-confinati (pT2 e pT3a) ed il 61% ($\geq 45\%$ a 10 anni) di quelli con estensione extra-vescicale (pT3b-pT4), fino a crollare a meno del 35% in presenza di interessamento linfonodale. Nei casi ricorrenti inoltre, la mediana del tempo alla ripresa è risultata pari a 12 mesi, con il 22% di metastasi a distanza e solo il 7% di riprese pelviche (Stein et al., 2001), confermando che la maggior parte dei pazienti con carcinoma

infiltrante della vescica muore per le conseguenze della diffusione metastatica e che solo con l'aggiunta di altre modalità terapeutiche sistemiche è possibile ottenere miglioramenti in termini di sopravvivenza.

Analoghe conclusioni sono state recentemente riportate su una casistica di 507 pazienti sottoposti a cistectomia radicale, non precedentemente trattati con chemioterapia (Madersbacher et al., 2003).

Oltre ai fattori patologici di significato prognostico già menzionati sono da considerare anche l'infiltrazione linfatica e vascolare (Leissner et al., 2003). Resta poi da sottolineare il valore prognostico indipendente dei fattori chirurgici (ad esempio, margini operatori, numero dei linfonodi esaminati e competenza del chirurgo), recentemente analizzato nell'ambito di uno studio SWOG (Herr et al., 2004).

Infine, sulla base dei più recenti sviluppi registrati nel campo della biologia molecolare, i fattori prognostico-predittivi di maggiore interesse, con grandi prospettive di sviluppo applicativo per la valutazione del rischio di ripresa dopo trattamento loco-regionale, sono rappresentati da marcatori molecolari (vedi Capitolo 3) coinvolti nei processi fondamentali di controllo della crescita e della proliferazione cellulare (Rb, p53, p21, p27, bcl-2, MDM-2, etc) e da altri specifici marcatori tissutali (Uroplachine) (Sharma et al., 2003; Shariat et al., 2004).

Con l'introduzione nei primi anni '80 dei regimi chemioterapici includenti cisplatino (M-VAC, CMV), capaci di produrre significativi tassi di risposta in fase di malattia localmente avanzata (60-70% con 25-30% di RC patologiche), si è avviata una intensa fase di ricerca per lo sviluppo di approcci innovativi di integrazione terapeutica, basati sull'impiego pre- o post-operatorio della chemioterapia, con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con malattia muscolo-infiltrante ad alto rischio di ripresa e tentare di ridurre il ricorso alla chirurgia demolitiva (*bladder-sparing*) attraverso l'impiego di trattamenti multimodali radio-chemioterapici. Sebbene tali approcci, pur dimostrando la fattibilità del modello, siano rimasti confinati nell'ambito di pochi Centri (Rodel et al., 2002), l'impiego della chemioterapia in aggiunta al trattamento chirurgico è stato oggetto di estesa sperimentazione clinica.

Studi clinici controllati

I fattori che influenzano la curabilità dei tumori caratterizzati da piccola massa di malattia costituiscono la premessa per lo sviluppo di modelli sperimentali, su cui sono poste le basi scientifiche della moderna chemioterapia adiuvante e neo-adiuvante, largamente diffusa in campo clinico.

Vantaggi e svantaggi delle due diverse opzioni di integrazione tra chirurgia radicale e chemioterapia sono discussi più diffusamente altrove (Sternberg, 1996; Dimopoulos et al., 1998; Pollera et al., 1999) e riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Vantaggi e svantaggi delle diverse modalità di chemioterapia

a) Chemioterapia Adiuvante

PRO	CONTRO
<ul style="list-style-type: none">• Staging (patologico) accurato• Selezione dei pazienti (fattori prognostici sfavorevoli)• Nessun rinvio sul trattamento chirurgico definitivo• Eliminazione del rischio di secondi tumori vescicali	<ul style="list-style-type: none">• Perdita dell'organo• Nessun marcatore di chemiosensibilità• Ritardo (relativo) nel trattamento delle micrometastasi• Difficoltà a mantenere l'intensità di dose

b) Chemioterapia Neoadiuvante

PRO	CONTRO
<ul style="list-style-type: none">• Valutazione chemiosensibilità in vivo• Trattamento simultaneo della malattia primitiva e delle micrometastasi• Perfusionazione locale non compromessa dai trattamenti locali (chirurgia e RT)• Downstaging (conversione della lesione da resecabile a non resecabile)• Possibilità di interventi chirurgici conservativi• Valore prognostico della risposta	<ul style="list-style-type: none">• Staging clinico (discordanza elevata)• Possibile progressione durante il trattamento• Rifiuto di ulteriori trattamenti da parte del paziente

In favore dell'approccio adiuvante sono da considerare la maggiore accuratezza dello *staging*, la possibilità di selezionare i pazienti ad alto rischio (risparmiando agli altri l'esposizione a trattamenti chemioterapici non necessari), la maggiore tempestività di intervento sulla malattia loco-regionale (evitando i rischi di progressione locale durante il trattamento chemioterapico nei casi chemioresistenti).

Sebbene gli studi preliminari (non randomizzati) di chemioterapia adiuvante non abbiano validità per stabilire l'impatto clinico del trattamento sulla storia naturale della malattia, essi hanno tuttavia permesso di evidenziare importanti limitazioni nella sua piena applicabilità clinica in termini di tollerabilità e di *compliance*, specie nella popolazione più anziana (Pollera et al., 1999).

Degli studi randomizzati disponibili in letteratura (Tabella 4) tutti, con la sola eccezione di quello basato sulla RT (Richards et al., 1983), includevano meno di 100 pazienti valutabili e prevedevano come trattamento locale (braccio di controllo) la cistectomia.

Tabella 4 Studi randomizzati di chemioterapia adiuvante

Autore	Pazienti	Stadio* (M0)	CT Adiuvante	Terapia locale	Sopravvivenza (CT vs S)	Potenza-Errore Statistico
UK Group Richards <i>Brit J Urol '83</i>	129	cT3Nx	AF	RT	35% – 37% (NS)	<15% -nd
South.CA Univ. Skinner <i>J Urol '91</i>	91	pT3-4 Nx	CAP	CR	4.3 – 2.6 anni (<i>p</i> =.006)	12% - 88%
Mainz Univ. Stöckle <i>J Urol '92</i>	49	pT3b-4 N+	M-VA/EC	CR	80% – 10% (<i>p</i> =.001)	<10% - >90%
Swiss Group Studer <i>J Urol '94</i>	77	pTa-4 N+	P	CR	57% – 54% (NS)	10% - nd
Stanford Univ. Freiha <i>J Urol '96</i>	55	pT3b-4 N+	CMV	CR	40% – 38% (NS)	<10% - nd

* c = clinico, p = patologico CR = cistectomia radicale; **AF**: ADM+5FU; **P**: DDP;
CAP:EDX+ADM+ DDP; **M-VA(E)C**:MTX + VBL+ADM(EPI)+DDP;
CMV:DDP+MTX+VBL

Di questi studi, solo 2 (basati su regimi di cisplatino) hanno dimostrato un qualche vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia (Bajorin, 2000).

Il primo, condotto presso l'USC (Skinner et al., 1991), ha incluso nell'analisi solo il 57% dei pazienti randomizzati con stadio pT3-4 o malattia linfonodale, dimostrando un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (SLM)(70% vs 46% a 3 anni) e di sopravvivenza globale (4.3 vs 2.6 anni) dopo 4 cicli di CAP adiuvante. Un secondo studio tedesco (Stökle et al., 1992), condotto su 49 pazienti con simili caratteristiche, è stato prematuramente interrotto perché un'analisi intermedia, dopo 3 anni di follow-up, evidenziava un miglioramento significativo nella SLM nei pazienti trattati con 3 cicli di M-VA(E)C, specialmente nei casi con linfonodi positivi. Infine, simili risultati sono stati ottenuti nello studio di Stanford (Freiha et al., 1996), in cui il vantaggio significativo osservato sulla SLM (37 vs 12 mesi) non si traduceva tuttavia in un vantaggio sulla sopravvivenza anche perché i pazienti del gruppo di controllo a ripresa di malattia erano poi sottoposti a chemioterapia. Risultati negativi, infine, sono stati ottenuti dagli studi di un gruppo cooperativo italiano (Bono et al., 1989) e tedesco (Studer et al., 1994). In sostanza, anche gli studi "positivi", a causa di una serie di limitazioni metodologiche ampiamente discusse altrove (Sylvester et al., 2000), non forniscono una prova convincente sull'efficacia della chemioterapia adiuvante nel carcinoma vescicale muscolo-invasivo.

Del tutto recentemente, Ruggeri et al. (in press, 2005) hanno valutato i dati sino ad oggi pubblicati in una *pooled analysis* dimostrando che la chemioterapia adiuvante è in grado di ridurre significativamente il rischio di ripresa (HR 0.65; $p < 0.0001$) e di morte (HR 0.74; $p = 0.001$).

Sfortunatamente, occorre comunque ammettere che, nonostante oltre 10 anni di intensa ricerca clinica, il ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento del carcinoma uroteliale invasivo resta ancora imprecisato. Le principali ragioni sono rappresentate da difficoltà di ordine metodologico. I carcinomi muscolo-infiltranti rappresentano infatti un gruppo molto disomogeneo in termini prognostici. In relazione all'ampio *range* dei tassi di ripresa di malattia (dal 20% all'80%), il beneficio di sopravvivenza atteso risulterà diverso per ciascun sottogruppo di rischio. Questa eterogeneità si riflette pertanto necessariamente in una serie di problematiche che riguardano il disegno, la conduzione e l'interpretazione degli studi. D'altra parte, se solo il 50% dei pazienti operabili sono potenzialmente candidati ad avvantaggiarsi di un trattamento adiuvante alla cistectomia, presentando

residui micrometastatici di malattia all'intervento (mentre i restanti sono già guariti con la cistectomia) e sulla base dei risultati ottenuti in fase metastatica (20% di RC) si ipotizza che il 20% di essi beneficerà dell'aggiunta del trattamento chemioterapico, il risultato complessivo atteso in termini di sopravvivenza sarà solo del 10%. La dimostrazione sperimentale di un simile vantaggio richiederebbe un campione di studio di 1.000 pazienti randomizzati, che si ridurrebbe a solo 400 pazienti per dimostrare differenze del 15% e addirittura alla metà per differenze del 20%. Sfortunatamente, la potenza degli studi sino ad oggi effettuati, nella stragrande maggioranza dei casi non è stata adeguata, rendendo l'attendibilità dei risultati quanto mai incerta (Sternberg, 1996). Sebbene molti dati concordino sul fatto che i pazienti con stadio pT3-4 e quelli con linfonodi positivi possano trarre vantaggio da un trattamento chemioterapico post-operatorio, al punto da indurre taluni a giustificarne l'impiego corrente (Sharma et al., 2003), resta ancora da determinare la sua utilità assoluta in termini di beneficio in sopravvivenza, anche in relazione alla scarsa tollerabilità dimostrata dai pazienti nei confronti della somministrazione della chemioterapia in tale fase, come confermato recentemente in uno studio di confronto tra un approccio adiuvante (5 cicli di M-VAC) e neoadiuvante+adiuvante (2+3 cicli) condotto al M.D. Anderson, in cui solo il 77% dei pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante fu in grado di ricevere almeno 2 cicli di terapia contro il 97% del gruppo neoadiuvante (Millikan et al., 2001).

Sulla base di queste evidenze, l'impiego della chemioterapia adiuvante nella pratica corrente non appare al momento giustificato al di fuori di studi clinici controllati.

Questi sono oggi resi possibili dalla disponibilità di nuovi agenti antitumorali attivi nel trattamento del carcinoma uroteliale in fase avanzata ed in particolare dal regime gemcitabina+cisplatino, che è risultato comparabile al M-VAC in uno studio controllato su larga scala in pazienti con malattia avanzata (van der Maase et al., 2000).

Il Gruppo Urologico dell'EORTC ed un gruppo cooperativo nazionale italiano sponsorizzato dal CNR (ITNRC-CU02.00447.ST97; NCI-V02-1715) (www.cancer.gov) hanno lanciato studi randomizzati di fase III su larga scala, da cui ci si attende la dimostrazione dell'efficacia della chemioterapia adiuvante. Infine, sulla base dei dati relativi al valore prognostico dello stato di p53 (Sharma et al., 2003), la cui mutazione si associa a compromissione dell'attività pro-apoptosica e a conseguente maggior rischio di recidiva e di ridotta sopravvivenza, resta da segnalare lo studio promosso dall'USC dallo SWOG negli USA, in cui i pazienti

sono randomizzati a ricevere 3 cicli M-VAC adiuvante o la sola osservazione in rapporto allo stato di p53 (*cut-off* di positività: $\geq 10\%$ cellule mutate).

Bibliografia

- Bajorin D. Role of adjuvant chemotherapy in muscle invasive transitional cell carcinoma. In: *Perry MC, ed. ASCO Educational Book Spring:382-87, 2000*
- Bono AV, Benvenuti C, Reali L et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian uro-oncologic cooperative group. *Progr Clin Biol Res 1989;303: 533-40*
- Cookson MS. Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer is becoming less radical: A contemporary review. In: *Perry MC, ed. ASCO Educational Book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology:466-75, 2003*
- Dimopoulos M et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. *J Clin Oncol 1998;16:1601*
- 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;155:495-9*
- Herr H et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: A cooperative group report. *J Clin Oncol 2004;22:2781*
- http://www.cancer.gov/clinical_trials
- International collaboration of trialist on behalf of MRC et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A randomized controlled trial. *Lancet 1999;354*
- Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol 2003;169, 955-60*
- Madersbacher S et al. Radical cystectomy for bladder cancer today: A homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol 2003;21:690*
- Millikan R et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: Final report of a randomized trial of cystectomy plus

adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001; 19:400-5

- Pollera CF et al. La terapia medica del carcinoma della vescica. In: *Argomenti di Oncologia 1999 vol. 2 (Bumma C e Airolidi M. eds) Archimedita Editori, Torino. pp 299-311*
- Prout G et al. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer* 1956;9:551
- Richards B, Bastable JR, Freedman L. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and 5-fluorouracil in T3,NxM0 bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol* 1983;55:386-91
- Rodel C et al. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061
- Ruggeri EM et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: a pooled analysis from phase III studies. *In press, 2005*
- Shariat SF, Tokunaga H, Zhou JH, Kim JH, Ayala GE, Benedict WF, Lerner, SP. P53, p21, pRB and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 1014-24
- Sharma P, Bajorin D. Controversies in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial cancer and clinical research initiatives in locally advanced disease. In: *Perry MC, ed. ASCO Educational Book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology 2003, pp 478-87*
- Skinner DG, Daniels JR, Russel CA et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer : A prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145:459-64
- Stein JP et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long term results in 1,054 patients. *Clin Oncol* 2001;19:666
- Sternberg C. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 1996;23:621-32
- Stökle M, Meyenburg W, Wellek S et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1, pN2): Improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992;148:302-7
- Studer UE, Bacchi M, Biedermann C et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152:81-4

- Sylvester R et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer : What we do not know and why. *Ann Oncol* 2000;11:851.
- von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin vs. M-VAC in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large randomized multinational multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068

8.0 TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA

Premessa

Alla diagnosi, la malattia si presenta in forma localizzata-superficiale nel 66% dei casi, localmente avanzata (muscolo-invasiva) nel 29% dei casi e nel 5% dei casi in fase metastatica. Inoltre, nel 50-80% dei casi le forme localizzate e quelle localmente avanzate tendono a recidivare.

I siti più comuni di localizzazione metastatica sono rappresentati dalle stazioni linfonodali regionali, le ossa, il polmone, la cute ed il fegato; meno frequente è l'interessamento del cervello, delle meningi, della vagina e degli altri organi della cavità peritoneale (Cooling, 1959).

La sopravvivenza media dei pazienti con malattia metastatica che non ricevono alcun trattamento chemioterapico è di soli tre-quattro mesi; al contrario, la sopravvivenza nei pazienti trattati con chemioterapia è pressoché tripla. Ciò nonostante, ancora oggi, più dell'80% dei pazienti affetti da carcinoma uroteliale metastatico è destinato a morire entro un anno dalla diagnosi. La prognosi è correlata alla sede delle metastasi: infatti, una sopravvivenza più lunga si osserva nei pazienti con malattia localizzata ai linfonodi e ai tessuti molli, mentre una prognosi più infausta si osserva nei pazienti con metastasi epatiche ed ossee (Saxman et al., 1997). La risposta ai trattamenti è anche correlata ai diversi tipi istologici; infatti, le neoplasie ad istologia non transizionale (adenocarcinoma e carcinoma squamoso) sono molto meno responsive alla chemioterapia convenzionale.

8.1 Chemioterapia convenzionale: agenti singoli e regimi di combinazione

Diversi sono i farmaci che, nel corso degli anni, sono stati testati in monoterapia. Nella tabella 1 sono elencati gli agenti singoli e la loro attività in termini di percentuale di risposta (RR: *response rate*), che è risultata compresa tra il 2% ed il 35% (Yagoda, 1983; Sternberg et al., 1987).

Tabella 1 Agenti attivi in monoterapia

Farmaci	RR(%)
Carboplatino	14
Ciclofosfamide	31
Cisplatino	12-35
Doxorubicina	17
Etoposide	2
5-Fluorouracile	15
Iproplatino	18
Metotrexate	30
Mitomicina-C	13
Teniposide	5-21
Vinblastina	18

La combinazione di farmaci più studiata nei tumori uroteliali in fase avanzata è rappresentata dal regime M-VAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino) che è stato testato per la prima volta al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) di New York. Nel primo studio, pubblicato da Sternberg e collaboratori nel 1989 (Sternberg et al., 1989), in 121 pazienti valutabili venne osservata una percentuale di remissione completa (RC) del 36% (\pm 9%). Di questi pazienti, tuttavia, l'11% era stato reso libero da malattia dalla asportazione chirurgica del residuo tumorale dopo chemioterapia. La durata media della sopravvivenza dei pazienti con RC risultò superiore ai 38 mesi ed il 55% dei pazienti era vivo a 36 mesi di follow-up. A questa elevata percentuale di risposte complete si deve aggiungere il 36% dei pazienti che ottenne una risposta parziale (RP) con una durata mediana di sopravvivenza di 11 mesi. Al contrario, i pazienti non responsivi (PD) ebbero una sopravvivenza mediana di soli 8 mesi.

E' opportuno sottolineare che il regime M-VAC in quel primo studio si era dimostrato più efficace sulle metastasi linfonodali che su quelle viscerali, mentre non risultò attivo nelle forme di carcinoma uroteliale non a cellule transizionali. Successivamente, questi dati sono stati parzialmente confermati in tutti gli studi che hanno impiegato l'M-VAC (Tannock et al., 1989; Logothetis et al., 1990; Boutan-Laroze et al., 1991; Loehrer et al., 1992; McCaffrey et al., 1997). Pertanto, questo schema terapeutico ha costituito il *gold standard* della terapia del carcinoma vescicale per circa 20 anni. Tuttavia, la tossicità di questo

schema terapeutico è tutt'altro che trascurabile. Infatti, in tutti gli studi è emerso che questo schema induce una mielodepressione di grado 3-4 in più del 50% dei casi, una leucopenia febbrile nel 25% dei pazienti e mucosite di vario grado nel 49% dei casi. Inoltre, generalmente viene riportata una percentuale di morti per tossicità del 2-3% (Sternberg et al., 1989; Tannock et al., 1989; Logothetis et al., 1990; Boutan-Laroze et al., 1991; Loehrer et al., 1992; McCaffrey et al., 1997). Nonostante l'elevata tossicità, l'M-VAC è diventato *gold standard*, perché in uno studio multicentrico randomizzato ha dimostrato la sua superiorità rispetto al cisplatino, da solo, in termini di sopravvivenza mediana. Questa infatti era di soli 8 mesi dopo trattamento con cisplatino e di 12 mesi ed oltre dopo la polichemioterapia (Loehrer et al., 1992). Le curve di sopravvivenza a 2 anni confermavano la superiorità del regime di combinazione, anche se un'analisi successiva di questo studio ha dimostrato come in entrambi i bracci di trattamento la maggior parte dei pazienti fosse deceduta entro 5 anni dall'inizio della terapia (Saxman et al., 1997). È importante sottolineare che tra i pazienti lungo sopravvissuti, che rappresentavano il 3.5% del totale, la maggior parte era stata trattata con l'M-VAC.

M-VAC è risultato superiore anche allo schema CISCA (cisplatino, adriamicina, ciclofosfamide) sia in termini di risposte globali (65% vs 46%) che in termini di sopravvivenza (12 mesi vs 9 mesi) (Logothetis et al., 1990).

8.2 Nuovi farmaci e nuove combinazioni polichemioterapiche

Numerosi farmaci hanno mostrato di essere efficaci nel trattamento del carcinoma a cellule transizionali ed attualmente alcuni di questi sono stati inseriti in regimi di combinazione. Con molti di questi farmaci, utilizzati singolarmente, si ottengono percentuali di risposte obiettive (RO) comprese tra il 25% e il 30% e la loro attività è stata dimostrata anche in pazienti pretrattati per la malattia metastatica. Tra i nuovi farmaci ricordiamo il gallio nitrato, l'ifosfamide, la gemcitabina, il trimetrexate ed i taxani (docetaxel e paclitaxel). Tuttavia, tra questi, solo la gemcitabina ha trovato larga applicazione nel trattamento dei tumori uroteliali per la sua elevata efficacia e moderata tossicità. Infatti, in numerosi studi di fase II (Moore et al., 1997; Stadler et al., 1997; Lorusso et al., 1998; Gebbia et al., 1999) il farmaco è stato testato come agente singolo a dosi settimanali di 1000 mg/m², 1250 mg/m² in pazienti

pretrattati e non con regimi a base di platino, dimostrando la possibilità di ottenere una percentuale di risposte globali del 22.5%, con un profilo di tossicità moderato (Tabella 2).

Tabella 2 Gemcitabina da sola nel cancro vescicale metastatico

Studio (anno)	Chemioterapia precedente	Pazienti	RC/RP	RR %	RC %	Sopravvivenza mesi
Moore ('97)	No	37	3/6	24	8	8
Stadler ('97)	No	39	4/7	28	10	13.6
Lorusso ('98)	Si	31	4/3	23	13	15
Gebbia ('99)	Si	24	1/6	29	4	>13

Sulla scorta del sinergismo dimostrato fra gemcitabina e cisplatino nel carcinoma polmonare, questa combinazione è stata saggiata in numerosi studi di fase II anche nei tumori uroteliali (Kaufman et al., 1998; Lorusso et al., 1999; Moore et al., 1999; von der Maase et al., 1999). In questi studi, la combinazione G + C (gemcitabina + cisplatino) si è subito distinta per l'elevata efficacia e la relativamente scarsa tossicità (Tabella 3).

Tabella 3 Studi di fase II di combinazione gemcitabina/cisplatino nel cancro vescicale

Studio (anno)	Pazienti	RC/RP	RR %	RC %	Sopravvivenza mesi
Kaufman ('98)	47	13/18	66	28	nr
Moore ('99)	28	6/10	57	21	13.2
Von der Maase('99)	38	7/9	42	18	12.5
Lorusso ('00)	54	8/18	48	15	13.3

Pertanto, è apparso appropriato un confronto con il regime M-VAC. Il più grande studio multicentrico mondiale, pubblicato nel 2000, ha confrontato lo schema M-VAC con la combinazione G + C, evidenziando uguali risposte e minore tossicità. In questo studio, 405 pazienti con carcinoma uroteliale metastatico sono stati randomizzati a ricevere G + C (n=203) o M-VAC (n=202). All'analisi statistica, i due gruppi risultavano ben bilanciati per i principali fattori prognostici. La sopravvivenza mediana globale è stata di 13.8 mesi vs 14.8 mesi, il tempo alla progressione di malattia medio di 7.4 mesi in entrambi i bracci e il tempo all'insuccesso terapeutico medio di 5.8 mesi e 4.6 mesi

rispettivamente. La percentuale di RO è stata del 49.4% nel braccio G + C e del 45.7% nel braccio M-VAC. Inoltre, nel gruppo di pazienti trattati con G + C è stata riscontrata una più bassa mortalità correlata alla tossicità ed una percentuale di sepsi neutropenica e di mucositi di grado 3-4 significativamente più bassa. Al contrario, nei pazienti trattati con G + C è stata osservata una più alta incidenza di anemia di grado 3-4 (27% vs 18%) e di piastrinopenia (57% vs 21%). La necessità di trasfusioni, peraltro, è stata simile nei 2 bracci. Per quanto riguarda la qualità di vita, i pazienti trattati con G + C hanno mostrato un significativo miglioramento nel peso, nel *performance status* e nell'astenia (von der Maase et al., 2000). Va infine sottolineato un maggior ricorso all'ospedalizzazione nel braccio M-VAC con significativo incremento dei costi. In forza dei risultati di questo studio, il regime G + C è considerato il nuovo *gold standard*, soprattutto in Europa .

8.3 La combinazione gemcitabina-carboplatino ed i pazienti *unfit*

Per paziente *unfit* si definisce un paziente che per motivi clinici quali basso *performance status*, cattive condizioni generali, insufficienza renale moderata od età, non sia suscettibile di trattamento con il cisplatino. Purtroppo, la maggioranza dei pazienti affetti da carcinoma della vescica presentano queste caratteristiche. Per questi pazienti, viene consigliato l'utilizzo o della gemcitabina da sola (scelta da preferire sempre nei pazienti con PS >2) oppure la combinazione di carboplatino e gemcitabina. Questa combinazione infatti è stata utilizzata con successo nei pazienti *unfit* con percentuali di risposta comprese tra il 36% ed il 44% e con una sopravvivenza mediana di 7.2 mesi (Bellmunt et al., 2001; Linardou et al., 2004). In questi pazienti viene raccomandata una dose di carboplatino che corrisponde ad una AUC non superiore a 4-4.5, in quanto in caso di iperdosaggio la tossicità di questo farmaco, in associazione alla gemcitabina può manifestarsi soprattutto sulle piastrine. Un recente studio randomizzato ha confermato l'efficacia e la buona tollerabilità di questo schema terapeutico (Carteni et al., 2003). Tuttavia, per i pazienti che possono tollerare il cisplatino, lo schema di gemcitabina e cisplatino è sempre da preferire per la maggiore efficacia dimostrata in innumerevoli esperienze internazionali.

8.4 I taxani

Nel tentativo di migliorare ulteriormente i risultati del regime G + C, alcuni ricercatori spagnoli hanno utilizzato una combinazione a tre farmaci includenti gemcitabina, cisplatino e paclitaxel. Il razionale dell'associazione dei tre farmaci era basato sull'elevata attività di ciascun farmaco come agente singolo e sui risultati preliminari ottenuti con la doppietta paclitaxel/gemcitabina (Bellmunt et al., 2000). Lo studio spagnolo ha riportato una percentuale di risposte obiettive vicina all'80% con una sopravvivenza mediana superiore ai 24 mesi. Tuttavia, la maggioranza dei pazienti arruolati presentavano fattori prognostici favorevoli. In particolare i 2/3 di essi presentavano metastasi in sedi non viscerali, usualmente meno responsive al trattamento chemioterapico. Inoltre, è stata segnalata una tossicità importante (astenia e mielodepressione) che sconsiglierebbe l'uso di questo trattamento nei pazienti anziani o con basso *performance status*.

Pertanto, prima di poter considerare nella pratica clinica quotidiana regimi a tre farmaci con platino, gemcitabina e paclitaxel, bisognerà attendere ulteriori conferme dagli studi in corso, come lo studio randomizzato dell'EORTC che si propone di confrontare il regime G + C + paclitaxel con il regime G + C. Al momento attuale, dunque, i taxani non hanno un ruolo definito nel trattamento del carcinoma vescicale ed il regime standard rimane l'associazione di gemcitabina e cisplatino.

8.5 Regimi senza platino

Il ruolo della gemcitabina nel trattamento di questa neoplasia si è dimostrato centrale e recentemente gli sforzi dei ricercatori si sono orientati a rivedere il ruolo del cisplatino.

Diversi studi di fase II hanno saggiato la combinazione di gemcitabina e taxani ed in particolare il paclitaxel. Tale associazione, utilizzata sia in pazienti pretrattati che in prima linea, ha prodotto tassi globali di risposta compresi tra il 29% e il 61% (Bellmunt et al., 2000; Linardou et al., 2004). Nello studio di Meluch e collaboratori (2001) 54 pazienti con carcinoma uroteliale avanzato sono stati trattati con paclitaxel 200 mg/m² in infusione di 1 ora in prima giornata e con gemcitabina alla dose di 1000 mg/m² nei giorni 1°, 8° e 15° ogni tre settimane. I pazienti che presentavano RO o stabilità di malattia continuavano il trattamento

per 6 cicli. Dei 54 pazienti arruolati, 29 (54%) hanno ottenuto una risposta maggiore e 4 una RC (7%). Ad un follow-up mediano di 2 anni, 16 pazienti erano vivi (30%) e 9 (17%) erano liberi da progressione di malattia. La sopravvivenza mediana di tutti i pazienti fu di 14.4 mesi. La tossicità di questo schema è stata prevalentemente ematologica. Nello studio di Sternberg e collaboratori (2001), 41 pazienti, che avevano ricevuto precedentemente uno o più regimi contenenti platino, sono stati trattati con gemcitabina alla dose di 2500-3000 mg/m² e paclitaxel 150 mg/m² in 3 ore ogni 2 settimane. In questo studio, il 53% dei pazienti ha ottenuto una risposta maggiore. La tossicità prevalente, di grado 3-4, è stata costituita da alopecia (100%) e neutropenia (44%). I risultati di questi studi tuttavia attendono ulteriori conferme.

8.6 Conclusioni

Sebbene negli ultimi venti anni siano stati fatti importanti progressi nel trattamento del carcinoma uroteliale avanzato, la maggior parte dei pazienti con malattia invasiva e metastatica ha un destino infausto. I nuovi farmaci hanno indubbiamente migliorato il profilo di tossicità delle combinazioni più attive, ma non hanno avuto impatto sulla sopravvivenza. Il regime gemcitabina-cisplatino è divenuto il trattamento di riferimento e le nuove combinazioni con gemcitabina potrebbero avere maggiore impatto sulla durata e sulla qualità di vita. Sarebbe auspicabile poter disporre di regimi senza platino, soprattutto se ciò dovesse comportare una ridotta tossicità. Infine nuove prospettive terapeutiche potrebbero venire dagli studi sui farmaci bio-molecolari, utilizzati da soli o in associazione alla chemioterapia.

Bibliografia

- Bellmunt J, Guillem V, Paz Ares L, Gonzalez-Larriba JL et al. Gemcitabine/paclitaxel-based three-drug regimens in advanced urothelial cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36(Suppl 2):17-25
- Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(17):2212-2215
- Boutan-Laroze A, Mahjoubi M, Droz JP et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced

carcinoma of the bladder. The French Federation of Cancer Centers experience. *Eur J Cancer* 1991; 27(12):1690-1694

- Carteni G, Dogliotti L, Crucitta E, et al. 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 ASCO* 2003; (22):384 abstr 1543
- Cooling CI. Review of 150 post-mortems of carcinoma of the urinary bladder. In: *Wallace DM (Ed.). Tumours of the bladder. Edinburgh E. And S. Livingstone 1959; pp. 171-186*
- Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F, Tirrito ML, Sambataro D, Fallica G. Single agent 2',2'- difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter* 1999; 150(1):11-15
- Kaufman D, Stadler W, Carducci M et al. Gemcitabine plus cisplatin in metastatic transitional cell carcinoma: final result of phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:320a, abstract 1235
- Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64(3):479-84
- Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tamock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA, Blumenstein B, Trump D. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *JCO* 1992; 10(7):1066-1073
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumor. *JCO* 1990; 8(6):1050-1055
- Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum *Eur J Cancer* 1998; 34(8):1208-1212
- Lorusso V, Manzione N, De Vita F, Antimi M, Selvaggi FP, De Lena M. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000; 164(1):53-56

- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):1853-1857
- Meluch AA, Greco FA, Burris HA III 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):3018-3024
- Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(12):3441-3445
- Moore MJ, Winquist EW, Murray N, Tannock IF et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2876-2881
- Saxman SB, Propert K, Einhorn LH et al. Long term follow-up of 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; 15:2564-2569
- Stadler WM, Kruzel T, Roth B et al. Phase II study of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(11):3394-3398
- Sternberg C, Scher HI. Current Status of Chemotherapy for urothelial tract tumors. *Oncology* 1987; 1:41-50
- Sternberg C, Yagoda A, Scher HI et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989; 64 (12):2448-2458
- Sternberg C, Calabro F, Pizzocaro G, Marini L, Schnetzer S, Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92(12):2993-2998
- Tannock I, Gespodarowicz M, Connolly J, Jewett M. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: the Princess Margaret Hospital experience. *Urology* 1989; 142(2 Pt 1):289-292
- von der Maase H, Andersen L, Crino L, Weinknecht S, Dogliotti L. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients

with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999; 10(12):1461-1465

- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, 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):3068-3077
- Yagoda A. Chemotherapy for advanced urothelial cancer. *Semin Urol* 1983; 1:60-74

9.0 FOLLOW-UP

9.1 Neoplasie vescicali superficiali

Fattori prognostici

Il follow-up dei pazienti con neoplasia vescicale superficiale è determinato dal rischio di progressione a carcinoma invasivo.

I principali fattori prognostici di progressione riguardano la neoplasia primaria e il tasso di recidiva (Bender et al., 1998).

Kurth riporta i risultati di uno studio pubblicato nel 1995 (Kurth et al., 1995). Su 576 pazienti arruolati nei protocolli EORTC 30790 e 30782, ad un follow-up mediano di 4 anni, circa il 13% ha sviluppato una recidiva invasiva, pT2 o più, da 3 mesi a oltre 6 anni dalla prima resezione, con un tempo mediano dalla progressione al decesso di 2 anni.

Il rischio relativo di progressione in analisi multivariata era pari a 0.51 (tasso di recidiva <1/anno, 1-3/anno, >3/anno), 0.84 (grado 1, 2, 3), 0.48 (dimensioni <1.5, 1.5-3, >3 cm) e quello di morte per tumore pari a 0.89 (tasso di recidiva), 0.73 (grado) e 0.44 (dimensioni).

Il carcinoma *in situ* è una lesione piana, costituita da cellule neoplastiche sdifferenziate e come tale è ad alto rischio. Il tasso di progressione a 5 anni, se non trattato, è maggiore del 50% (Lamm, 1992). In caso di concomitante lesione di alto grado pT1, la prognosi è ancora peggiore (Smits et al., 1998)

Fitzpatrick per primo nel 1986 e Reading nel 1995 (Fitzpatrick et al., 1986; Reading et al., 1995) hanno evidenziato come il reperto di una recidiva alla prima cistoscopia di controllo sia un fattore prognostico di massima importanza (Kurth et al., 1995).

Holmang nel 2002 ha pubblicato uno studio su 355 pazienti con neoplasia vescicale Ta-T1 alla prima diagnosi eseguita dal 1987 al 1988, trattati con la sola resezione transuretrale e seguiti solo con cistoscopie di controllo (Holmang et al., 2002). Questo studio è una pietra miliare per omogeneità e periodo di osservazione.

La proporzione di pazienti liberi da malattia nel periodo di osservazione è significativamente minore se la prima cistoscopia è negativa (68%, 36%, 51%, 36% contro 29%, 8%, 15%, 6% rispettivamente per le neoplasie a basso potenziale maligno, G1, G2 e G3). Nel corso del periodo di osservazione, il rischio relativo di recidiva con prima

cistoscopia di controllo positiva è pari a 3.42 in analisi univariata e 3.01 in analisi multivariata e comunque sempre significativo ($p < 0.005$). Analogamente, per la progressione, il rischio relativo è pari rispettivamente a 6.95 e 4.82. Solo per la progressione, il grado 3 è un fattore prognostico significativo in analisi multivariata, con un rischio relativo pari a 3.25.

Sono quindi ad alto rischio di progressione i tumori papillari ad alto grado ed il carcinoma *in situ*. Con queste premesse, nel sottogruppo di neoplasie ad alto rischio di progressione, quindi di alto grado, è molto probabile avere una recidiva visibile alla prima cistoscopia in più del 30% dei pazienti (Holmang et al., 2002). In realtà, piuttosto che di una vera e propria recidiva potrebbe anche trattarsi di neoplasia residua del primo intervento.

Una ristadiazione precoce, a 1–3 mesi, anziché una semplice cistoscopia di controllo a 3–4 mesi, potrebbe avere un impatto sulla storia naturale della neoplasia.

Herr nel 1999 (Herr et al., 1999) ha presentato i risultati di uno studio su 150 pazienti sottoposti a resezione endoscopica e rivalutati endoscopicamente 2 – 6 settimane dopo il primo intervento. 114/150 pazienti avevano malattia residua (76%). Su 96 pazienti con neoplasia vescicale superficiale (Ta, T1, Tis) ben 72 (75%) avevano malattia residua: 14/20 (70%) con carcinoma *in situ* e 45/58 (78%) con neoplasia papillare T1. Due su 14 (14%) e rispettivamente 16 su 45 (36%) delle neoplasie residue erano di stadio pT2.

Dalbagni, del gruppo di Herr, nello stesso anno ha riportato uno studio sulla biopsia a 3 mesi dal termine della terapia d'induzione con il BCG in 83 pazienti (Dalbagni, 1999). 25/83 (30%) avevano una biopsia positiva di cui 19 (23%) con tumore evidente. Nello stessa serie, la citologia ha dato 12/26 (46%) falsi positivi e 11/57 (19%) falsi negativi.

Otto (2003) ha pubblicato una revisione sulla storia naturale di 2.175 pazienti con neoplasia vescicale Ta-T1 al primo intervento. In questo studio, il tasso di recidiva o la sopravvivenza non sono stati modificati dalla ristadiazione nel sottogruppo di neoplasie di basso – medio grado. Invece, il reintervento ha dimostrato un notevole impatto sulla storia naturale dei tumori T1/G3. 404 pazienti con neoplasia vescicale T1/G3 erano liberi da neoplasia al reintervento. Ad un follow-up mediano di 9 anni, il 60% era vivo. La maggior parte dei decessi correlati al tumore si è verificata entro 3 anni. Questi dati indicano che una decisione precoce sul trattamento, entro 6 mesi dalla diagnosi iniziale di T1/G3, è

mandatoria. I pazienti senza progressione entro 3 anni dalla diagnosi iniziale hanno infatti una prognosi eccellente.

Riassumendo, le neoplasie papillari ad alto grado, specialmente quando infiltrano la lamina propria, T1/G3 ed il carcinoma *in situ* sono ad alto rischio di progressione.

Un fattore prognostico clinico di fondamentale importanza è il riscontro di neoplasia alla cistoscopia di controllo.

In base a quanto noto sui fattori prognostici, nel sottogruppo di pazienti con neoplasia ad alto rischio, è fortemente consigliato un reintervento endoscopico entro 1–3 mesi, possibilmente dopo un ciclo di induzione con BCG, che si è dimostrato sicuramente efficace nell'eliminare la neoplasia residua o nel prevenire la recidiva (Böhle et al., 2003) e probabilmente la progressione (Van der Meijden et al., 2003). La presenza di neoplasia residua o una recidiva macroscopica o microscopica è un fattore prognostico sfavorevole che può giustificare una sottostadiazione della neoplasia. In assenza di neoplasia residua o recidiva macroscopica è proponibile un mappaggio della vescica. L'esito della citologia urinaria non deve cambiare questo approccio (Dalbagni et al., 1999; Herr et al., 1999; Otto et al., 2003).

In conclusione, l'obiettivo del follow-up è di anticipare la diagnosi di progressione della malattia in maniera sufficientemente accurata da giustificare una terapia radicale quando una lesione è suscettibile di trattamento locale (Abel et al., 1993). Pertanto, in base ai dati riportati, si raccomanda il seguente protocollo di follow-up:

- neoplasia vescicale ad alto rischio di progressione (T1 G2-G3, Ta/G3, Tis, neoplasie a recidiva precoce, di volume complessivamente superiore ai 3 cm): cistoscopia e/o reTUR a un mese dal primo intervento; ciclo di induzione con BCG; controllo al termine del ciclo di induzione con cistoscopia, reTUR e/o biopsie vescicali multiple;
- neoplasia vescicale a basso rischio di progressione (Ta G1-G2, di volume complessivo inferiore a 3 cm): prima cistoscopia a 3 mesi e ogni 6 mesi per due anni, quindi annualmente, per un periodo di almeno 10 anni.

9.2 Follow-up dopo cistectomia radicale

Il rischio di progressione dopo chirurgia radicale dipende strettamente dalla stadiazione anatomico-patologica del tumore. Tale rischio aumenta

progressivamente dal 5% nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale per neoplasia pT1G3 (Herr et al., 1991) fino a circa il 100% nei casi con malattia pN2 (Stöckle et al., 1987).

Il rischio di progressione è maggiore nei primi 24 mesi dopo la chirurgia, diminuisce progressivamente fino a 36 mesi ed è relativamente basso successivamente (Pagano et al., 1991).

La progressione neoplastica può avvenire localmente nella pelvi, nei linfonodi regionali e/o juxtaregionali o a distanza. Il rischio di recidive intraluminali varia dal 5 al 15% e circa il 50% di queste si verificano entro i primi 12 mesi (Behars et al., 1984).

Il 15-20% di ripresa di malattia è localizzato nella pelvi ed un altro 10-15% nei linfonodi pelvici e/o retroperitoneali. In questi casi, la TC addominale e pelvica è in grado di diagnosticare precocemente queste lesioni nel 35% dei casi.

I più comuni siti di metastasi a distanza sono i polmoni seguiti dalle ossa con rischio maggiore nei primi due anni dopo chirurgia. Circa il 50% dei pazienti con progressione tumorale presenta metastasi a distanza che possono essere riconosciute precocemente con la radiografia del torace, la scintigrafia ossea e l'ecografia addominale in circa il 50% dei casi.

L'incidenza di una recidiva uretrale è relativamente bassa, nell'ordine del 5-13%, per cui la necessità di un controllo routinario (endoscopico o *wash-out* citologico) è ancora dibattuta (Freeman et al., 1994) ed eventualmente, da valutare singolarmente.

La localizzazione nell'alta via escretrice ha una bassa frequenza ed è rilevante solo nelle neoplasie ad alto stadio e grado. Per queste ragioni, il costo-beneficio dell'utilizzo dell'urografia endovenosa routinaria è limitato e può essere almeno parzialmente sostituito dalla citologia urinaria e dall'ecografia (Hastie et al., 1991).

Il ruolo del trattamento di salvataggio a progressione dopo cistectomia non è stato valutato prospetticamente. Comunque, i casi sporadici riportati in letteratura trattati con chirurgia, associata o meno a chemioterapia adiuvante, sembrano dimostrare che le riprese di malattia pelvica possono beneficiare di una prolungata sopravvivenza in una bassa percentuale di pazienti. Inoltre, non esistono dati prospettici comparativi sulla ripresa in pazienti sintomatici e quelli non sintomatici, trattati con chirurgia. In ogni caso, è evidente come i pazienti con ripresa sintomatica abbiano un diminuito *performance status* ed un basso indice di Karnowsky (Sengelow et al., 1995) ad indicare il risultato insoddisfacente del trattamento di salvataggio.

Pertanto, il follow-up di questi pazienti deve essere focalizzato sulla precoce ripresa di malattia nonché sulla progressione e deve basarsi sul rischio individuale, sulla derivazione scelta e sulle eventuali conseguenze terapeutiche.

Alla luce di ciò, sono consigliati:

- nel primo e secondo anno di follow-up, controlli ematochimici, (funzionalità epatica e renale ed elettroliti) ogni 3 mesi; ecografia addome completo e/o TC addominale e pelvica ad intervalli di 6 mesi; scintigrafia ossea e Rx torace ad intervalli annuali;
- nel terzo anno, controlli ematochimici (funzionalità epatica e renale, elettroliti), ecografia addome completo ogni 6 mesi e scintigrafia ossea e TC addominale e pelvica ad intervalli di 12 mesi;
- dal quarto anno in poi, controlli ematochimici (funzionalità epatica e renale, elettroliti), Rx torace, ecografia addome completo annualmente. La cadenza della TC addominale e scintigrafia ossea è da valutare in relazione al rischio di progressione.

Può essere indicato, in caso di diversione cutanea, il lavaggio uretrale per esame citologico ogni 6-12 mesi.

9.3 Follow-up dopo diversione urinaria con interposizione di segmento intestinale

La diversione urinaria con interposizione di segmento intestinale comporta possibili conseguenze sulla funzione escrettrice ed un aumentato rischio di secondi tumori. Entrambe le sequele richiedono un attento monitoraggio nel tempo così come le possibili sequele di tipo metabolico.

Funzione escrettrice

La stenosi ureterale determina un' aumentata resistenza al flusso di urina dalla pelvi renale all'intestino, quindi dilatazione della via escrettrice e conseguente deterioramento della funzione del rene. Le stenosi hanno eziologia neoplastica e non. Le stenosi neoplastiche rappresentano una recidiva di neoplasia e devono essere inquadrare in tale ambito. In questo capitolo, si tratta del follow-up relativo alle problematiche proprie della derivazione urinaria.

Il reflusso è un fenomeno che ha un significato clinico esclusivamente per le derivazioni urinarie ad alta pressione. Si tratta delle derivazioni continenti e delle incontinenti con stenosi dello stoma a livello cutaneo o

fasciale. Inoltre, è stato dimostrato che il reflusso ureterale è associato a batteriuria e pielonefriti ricorrenti, determinando anch'esso un progressivo deterioramento della funzione del rene interessato (Melchior et al., 1988; Arai et al., 1993; El-Bahanasaway et al., 2000).

E' comunque ormai accertato che la stenosi ha un rischio molto più elevato di determinare una disfunzione dell'unità renale rispetto al reflusso. Il rischio di stenosi ureterale è almeno il doppio per le anastomosi uretero-intestinali non refluenti piuttosto che per quelle refluenti (Hautmann, 2003).

Globalmente, in caso di derivazione con interposizione di intestino, il rischio di stenosi ureterale raggiunge il 25% e di reflusso il 7% (Shapiro et al., 1975, Altwein et al., 1977; Rowland et al., 1987; Thüroff et al., 1988; Skinner et al., 1989; Hautmann et al., 1993).

La stenosi della anastomosi uretero-intestinale è propria delle neovesciche ortotopiche. Escludendo la stenosi da recidiva ureterale, l'incidenza arriva al 15%. Una revisione di 2238 pazienti, sottoposti a derivazione continente anastomizzata all'uretra, riporta un tasso di incontinenza diurna del 13% ad un follow-up medio di 26 mesi (Steers, 2000).

Il tasso di incontinenza notturna è del 28%, ma può raggiungere il 60%. Per contro, sino al 25% degli uomini e al 50% delle donne ha necessità di autocaterismi per svuotare la neovescica per fenomeni di tipo ostruttivo.

La ritenzione cronica è un problema funzionale in quanto determina infezioni ricorrenti, batteriuria delle alte vie escrettrici e deterioramento della funzionalità renale (Studer et al., 1992; Hautmann et al., 1993; 1996; 2003; Stein et al., 1995; Abol Enein et al., 2001).

Da quanto detto, una valutazione periodica ecografica per il riscontro di dilatazione delle vie escrettrici è necessaria. Il dosaggio periodico della creatinina e della clearance della creatinina è altrettanto utile per evidenziare l'eventuale deterioramento della funzionalità renale. In caso di infezioni urinarie renali ricorrenti, il reflusso ed il residuo post-minzionale devono essere valutati con gli appositi esami di *imaging*.

Alterazioni metaboliche

L'utilizzo dell'ileo terminale per la derivazione urinaria comporta entro 3-5 anni, un deficit di vitamina B12, che può causare anemia e neuropatia periferica irreversibile (Steiner et al., 1993; Davidsson et al., 1995).

Il riassorbimento di elettroliti urinari nelle derivazioni continenti è normalmente bilanciato da una normale funzione renale. Il sodio è prevalentemente riassorbito nell'ileo, il cloro nel colon. L'acidosi ipercloremica è spesso presente in pazienti con ureterosigmoidostomia e tasche continenti che usano il cieco. Comunque, sino al 50% dei pazienti portatori di serbatoi ileali sviluppa una acidosi da riassorbimento di ammonio (Ferris et al., 1950; Koch et al., 1985; Edin-Liljegren et al., 1996).

Sulla base di quanto esposto, in caso di resezione dell'ileo terminale, è consigliabile il dosaggio della vitamina B12 dal terzo anno dall'intervento. Invece, il dosaggio degli elettroliti e del pH venoso va eseguito periodicamente sin dal momento dell'intervento.

Calcolosi

La formazione di calcoli dopo derivazione urinaria è facilitata dall'acidosi ipercloremica e dall'associazione con infezioni urinarie ricorrenti. Inoltre, tutte le derivazioni continenti sono associate ad una aumentata calciuria e fosfaturia. Una importante causa di calcolosi nel reservoir è l'utilizzo di suturatici meccaniche con punti non riassorbibili (Assimos, 1996; Edin-Liljegren et al., 1996).

L'ecografia e l'RX addome senza mdc dovrebbero essere eseguiti routinariamente (almeno ogni 6 mesi), per escludere la formazione di calcoli.

Secondi tumori

La latenza mediana per lo sviluppo di un secondo tumore all'intestino è di 25 anni, ma sono stati riscontrati tumori entro 5 anni dall'intervento chirurgico di derivazione urinaria. Il rischio di tumore intestinale è 400 volte superiore a quello della popolazione normale. E' sicuramente più frequente un secondo tumore nel colon piuttosto che nell'ileo (Harzmann, 1989; Fichtner 1999).

E' consigliabile quindi l'esecuzione di una endoscopia periodica del segmento di intestino utilizzato per la diagnosi precoce di eventuali secondi tumori dopo 5 anni dall'intervento, specialmente in caso di ureterosigmoidostomia.

Pertanto, oltre ai routinari controlli già indicati per la cistectomia si consiglia:

- ecografia del *reservoir* e renale ad intervalli di 4-6 mesi per i primi 3 anni ed ogni 12 mesi, successivamente;

- dosaggio livelli vitamina B12 annualmente;
- a cinque anni, colonscopia nei pazienti con ureterosigmoidoscopia.

9.4 Follow-up dopo radioterapia

Dopo radioterapia, il follow-up è rappresentato essenzialmente dalla cistoscopia e dalla citologia urinaria. In caso di pazienti con primitiva compromissione della parete muscolare, vengono consigliati comunque tutti gli accertamenti radiologici come nel caso della terapia radicale chirurgica. In caso di neoplasia superficiale, la recidiva è trattabile con TUR e potrebbe trarre beneficio da un successivo ciclo di chemio- od immunoterapia intravesicale (Pisters et al., 1991). La recidiva invasiva dovrebbe essere trattata, quando possibile, con la cistectomia (Holmang et al., 1997).

Bibliografia

- Abel PD. Follow up of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy. *BJU* 1993; 72:135-142
- Abol-Enein A, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001; 165:1427-1432
- Altwein JE, Jonas U, Hohenfeller R. Long term follow up of children with colon conduit urinary diversion and ureterosigmoidostomy. *J Urol* 1977; 118:832-836
- Arai Y, Kawakita M, Terachi T et al. Long term followup of the Kock and Indiana pouch procedures. *J Urol* 1993; 150:51
- Assimos DG. Editorial: nephrolithiasis in patient with urinary diversion. *J Urol* 1996; 155: 69-70
- Beahrs JR, Fleming TR, Zincke H. Risk of local urethral recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1984; 131:264-266
- Bender CM, Jones PA. Carcinoma of the Bladder: Innovations in Management. *Petrovich Z, Baert L and Brady LW (ed). Springer: Heidelberg/New York* 1998; 37 – 51
- Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical BCG versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of

comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 166:90-95

- Dalbagni G, Rechtschaffen T, Herr HW. Is transurethral biopsy of the bladder necessary after 3 months to evaluate response to BCG therapy. *J Urol* 1999; 162:708-9
- Davidsson T, Lindergard B, Månsson W. Long-term metabolic and nutritional effects of urinary diversion. *Urology* 1995; 46:804-809
- Edin-Liljegren A, Grnabo L, Hedelin H, Johnsson O, Akerlund S, Petterson S. Concrement formation and urease induced crystallization in urine from patients with continent ileal reservoir. *Br J Urol* 1996; 78:57-63
- El-Bahnasaway MS, Osman Y, Gomha MA et al. Nocturnal enuresis in men with an orthotopic ileal reservoir: urodynamic evaluation. *J Urol* 2000; 164:10
- Ferris DO, Odel HM. Electrolyte pattern of the blood after bilateral ureterosigmoidostomy. *JAMA* 1950; 142:634-6349
- Fichtner J. Follow up after urinary diversion. *Urol Int* 1999; 63:40-45
- Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR et al. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* 1986; 135:920
- Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Skinner DG. Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. *Urol North Am* 1994; 21:645-651
- Harzmann R. Harnableitungskarzinom Fiktion oder Realität? *Akt Urol* 1989; 20:179-185
- Hastie KJ, Hamdy FC, Collins MC, Williams JL. Upper tract tumours following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhile? *Br J Urol* 1991; 67:29-31
- Hautmann RE, Miller K, Steiner U, Wenderoth U. The ileal neobladder: 6 years experience with more than 200 patients. *J Urol* 1993; 150:40-45
- Hautmann RE, Paiss T, de Petriconi R. The ileal neobladder in woman: 9 years of experience with 18 patients. *J Urol* 1996; 155:76-81
- Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol* 2003; 169:834-843
- Herr H, Jakse G. pT1 bladder cancer. *Eur Urol* 1991; 20:1-8
- Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999, 162:74-76

- Holmang S, Hedelin H et al. Long term follow-up of a bladder carcinoma cohort: questionable value of radical radiotherapy. *J Urol* 1997; 157:1642-46
- 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 Apr; 167(4):1634-7
- Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. *Surgery* 1985; 98:561-569
- Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995 Oct; 31A(11):1840-6
- Lamm D. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; 19:499-508
- Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuarts-Harris R, Sorosdy MF, Lowe BA. 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; 10:1066-1073
- Melchior H, Spehr C, Knop-Wagemann I et al. The continent ileal bladder for urinary tract reconstruction after cystectomy:a survey of 44 patients. *J Urol* 1988; 139:714
- Otto T, Suhr K, Rübben H. Is there a need or an evidence for rebiopsyng patients after a first TUR. *EAU Update Series* 2003; 1:87-90
- Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneighini A, Artibani W, Garboglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991; 14:45-50
- Pisters LL, Tykochinsky G, Wajnsma Z. Intravesical bacillus Calmette-Guerin or mitomycin C in treatment of carcinoma in situ of the bladder following prior pelvic radiation therapy. *J Urol* 1991; 146(6):1514-7
- Reading J, Hall R, Parmar, MK. The application of a prognostic factor analysis for TaT1 bladder cancer in routine urological practice. *Br J Urol* 1995; 75:604

- Rowland RG, Mitchell RE, Bihrlé R, Kahnosky RJ, Piser JE. Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 1987; 137:1136-9
- Sengelov L, Nielsen OS, Kamby C, von der Maase H. Platinum analogue combination chemotherapy, carboplatin, and methotrexate in patients with metastatic urothelial tract tumors. A phase II trial with evaluation of prognostic factors. *Cancer* 1995; 76:1797-1803
- Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH. Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later; analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology. *J Urol* 1975; 114:289-295
- Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD. Continent urinary diversion. *J Urol* 1989; 141:1323-1327
- Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L, Caris C, Debruyne F, Witjes Ja. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder, identifications of subgroups with distinct risks for progression. *Urology* 1998; 52:1009-14
- Steers WD. Voiding dysfunction in the orthotopic neobladder. *World J Urol* 2000; 18:330
- Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, Skinner EC, Boyd SD, Lieskowsky G, Skinner DG. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol* 1995; 154:1329-1333
- Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *J Urol* 1993; 149:255-257
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133:403-407
- Stöckle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy often too late? *Eur Urol* 1987; 13:361-367
- Stöckle M, Gökcebay E, Riedmiller H, Hohenfellner R. Urethral tumor recurrences after radical cystoprostatectomy: the case for primary cystoprostatectomy? *J Urol* 1990; 143:41-43
- Stöckle M, Wellek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary

bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996; 48:868-875

- Stoter G, Splinter TA, Child JA, Fossa SD, Denis L, van Oosterom AT, de Pauw M, Sylvester R. Combination chemotherapy with cisplatin and methotrexate in advanced transitional cell cancer of the bladder. *J Urol* 1987; 137:663-667
- Studer UE, Gerber E, Springer J, Zingg EJ. Bladder reconstruction with bowel after radical cystectomy. *Worl J Urol* 1992; 10:11-19
- Thüroff JW, Alken P, Riedmiller H, Jacobi GH, Hohenfellner R. 100 cases of Mainz pouch: continuing experience and evolution. *J Urol* 1988; 140:283-288
- Van der Meijden AP, Sylvester RJ. BCG immunotherapy for superficial bladder cancer: an overview of the past, the present and the future. *EAU Update Series* 2003; 1:80-68
- Zabbo A, Montie JE. Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1984; 131:267-26

10.0 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

Il medico di medicina generale (MMG) è chiamato ad inserirsi in tutte le fasi della malattia, essendo egli deputato spesso al primo riscontro dei sintomi e all'evidenziazione, nella storia clinica del proprio assistito, di fattori di rischio per il carcinoma vescicale. Compito del MMG è anche il corretto indirizzo del paziente alle procedure diagnostiche e terapeutiche multispecialistiche nonché la condivisione delle fasi domiciliari del trattamento e del monitoraggio del paziente.

10.1 Screening e diagnosi precoce

Fortunatamente, il riscontro del tumore vescicale non è così frequente nella pratica quotidiana del MMG. Da una valutazione del data base della Società Italiana dei Medici di Medicina Generale (SIMMG), relativamente al periodo 1989-2003, risulta che su una popolazione stabile di 7.500 individui (inclusa l'età pediatrica) sono emersi 360 nuovi casi di neoplasia maligna e di questi, 30 erano tumori vescicali (25 maschi e 5 femmine).

I dati del *data base* della SIMMG, pur su una popolazione ridotta, ma in una zona a maggior incidenza (quale quella di Varese), sono circa il doppio rispetto ai dati nazionali, sia per i maschi che per le femmine ossia 50 casi per 100.000 maschi e 8 casi per 100.000 femmine con un rapporto M : F di 5 a 1.

Dalle cartelle cliniche di questi pazienti, si rileva che l'età media di insorgenza era di 72 anni e che il sintomo prevalente di presentazione è stata l'ematuria macroscopica.

La combinazione di esposizione ambientale (amine aromatiche, ciclamati e nitrosamine) con il consumo elevato di sigarette connota una popolazione ad alto rischio. A rischio professionale sono i lavoratori dell'industria tessile, dei coloranti, della gomma e delle materie plastiche. Il periodo di latenza (esposizione-insorgenza) oscilla tra 6 e 20 anni con una massima estensione fino ai 45 anni. Per queste persone, può essere indicato eseguire periodicamente la citologia urinaria per la diagnosi precoce del tumore vescicale. Anche se la citologia urinaria non è un marcatore di alta sensibilità per rilevare i carcinomi a cellule transizionali a basso grado essa è però capace di riconoscere i carcinomi ad elevato grado in particolare se l'esame è

ripetuto. Sono proprio queste neoplasie ad alto grado che, se riconosciute in anticipo, possono trarre i maggiori benefici dalla prevenzione.

10.2 Diagnosi e stadiazione

A ragione, i medici considerano l'ematuria macroscopica come un sintomo-chiave che può suggerire la presenza di una neoplasia dell'apparato urinario, fino a che essa non venga esclusa. Il valore diagnostico dell'ematuria macroscopica è elevato e le indagini di approfondimento dovrebbero portare ad una diagnosi precoce e ad una maggiore possibilità di curare e quindi di migliorare la prognosi del paziente (Marazzi et al., 1994). L'ematuria macroscopica deve essere considerata un segno di alta sensibilità (79-91%) per i tumori della vescica, la più alta di tutte le altre neoplasie del tratto urinario. Una metanalisi ha dimostrato che su oltre 1.000 pazienti a cui consecutivamente era stato diagnosticato un tumore vescicale, circa 900 avevano avuto, come evento di presentazione, un'ematuria macroscopica (Buntix et al., 1997). Un altro sintomo di presentazione, sono i sintomi *cystitis-like* che non dovrebbero trarre in inganno il medico a tal punto che, in uno studio pubblicato nel 1983, era emerso che il 70% dei pazienti con neoplasia vescicale presentava sintomi simil-cistitici (Mommensen et al., 1983). La disuria può essere il sintomo irritativo più precoce causato da un carcinoma *in situ* della vescica. Un discorso a parte, se non ripetuta e confermata, merita invece l'ematuria microscopica, evento solitamente incidentale, ma che non necessita solitamente di un iter diagnostico come per quella macroscopica, anche se il tumore vescicale risulta essere la neoplasia che più frequentemente si riscontra in questi pazienti (US Preventive Services Task Force, 1996). Un tumore della vescica deve essere sospettato, ad esempio, in un maschio fumatore che presenta una disuria con microematuria e urinocolture negative (Robert et al., 1999). E' necessario quindi, avere un atteggiamento più proattivo nei confronti dei pazienti cosiddetti a rischio per patologie neoplastiche vescicali (Tabella 1). Non bisogna dimenticare che la neoplasia vescicale può associarsi ad altre neoplasie dell'apparato urinario e, rispetto a queste, può comparire o prima o dopo: molto frequente è l'accoppiata neoplasia vescicale-neoplasia prostatica.

E' necessario anche considerare le situazioni non neoplastiche che possono essere causa di ematuria. Un'eventuale tubercolosi può essere

presente in soggetti immigrati, etilisti e/o fumatori e in condizioni generali debilitate. La dimostrazione del bacillo di Koch può dare ragione di questo sospetto.

La sintomatologia di presentazione deve essere quindi sostenuta da indagini diagnostico-strumentali che permettano un corretto inquadramento diagnostico. Come già indicato nel capitolo 4, l'ecografia è l'esame di prima istanza, ma l'indagine diagnostica risolutiva è la cistoscopia, che permette di rilevare anche le lesioni più piccole ed effettuare un esame biptico che consente di formulare anche una valutazione prognostica ed il programma terapeutico più adatto, nonché i tempi ed i modi del follow-up.

La tomografia computerizzata dell'addome e della pelvi permette di avere informazioni morfologiche sull'apparato urinario nel suo insieme e sulle stazioni linfonodali.

Di norma, il MMG, una volta arrivato a questo punto, invia il paziente al consulente urologo per la gestione più approfondita del caso ed in particolare per la stadiazione della malattia. E' importante che il centro specialistico di riferimento proceda in modo corretto alla stadiazione valutando dimensioni ed estensione del tumore, sede, condizione del collo vescicale in quanto errori di stadiazione si possono ripercuotere sul programma terapeutico. Molti centri procedono anche a visite collegiali con l'oncologo per instaurare la migliore strategia terapeutica.

Tabella 1 Fattori di rischio per i tumori vescicali

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Fumo di sigaretta2. Esposizione ad amine aromatiche, nitrosamine, ciclamati (lavoratori dell'industria tessile, dei coloranti, della gomma e delle materie plastiche)3. Infestazioni parassitarie (<i>Bilharzia, Schistosoma haematobium</i>) in Medio Oriente4. Familiarità per neoplasie vescicali |
|--|

10.3 Terapia

La possibilità di trattamento, sia essa una resezione transuretrale (TUR) oppure una cistectomia parziale o totale, è decisa dall'urologo considerando sia le caratteristiche intrinseche del tumore che le condizioni generali del paziente. Spesso, di fronte all'informazione data

dal chirurgo, il paziente ricorre poi al proprio medico di famiglia per essere supportato nella decisione da prendere. A lui pone una serie di domande circa il suo futuro, in termini di cosa potrà succedere dopo l'intervento, se rimarrà la sua integrità fisica, quali cure dovrà sostenere, ad esempio dopo l'intervento, e con quale cadenza, e che tipo di controlli eseguire. Ecco che la comunicazione tra MMG e urologo diventa fondamentale per dare risposte univoche e non contraddittorie. Laddove vi può essere la possibilità di interventi molto radicali e invasivi non infrequente è la richiesta di un secondo parere specialistico. E' importante informare il paziente che alcuni interventi come la TUR sono indicati solo per i casi di neoplasia superficiale, *in situ* e di piccole dimensioni, mentre il ricorso alla cistectomia parziale è indicata solo in casi selezionati o quando vi sono forme difficili da trattare con la TUR. La cistectomia radicale è indicata nelle forme tumorali ad alto grado di malignità ed infiltranti. E' necessario considerare con il paziente tutte quelle situazioni in cui si deve procedere alla cosiddetta diversione urinaria associata alla cistectomia totale. Questa procedura comporta un follow-up intensivo, anche in relazione alle possibili complicanze, ed il controllo di una serie di problemi, compresi quelli di ordine psicologico, che possono intervenire. Lo sviluppo delle diversioni continenti ha permesso in parte di superare questi aspetti, riportando il paziente ad una sorta di naturalezza nel mangiare. Il rischio della disfunzione erettile deve essere considerato quale possibile complicanza della terapia chirurgica, anche se le tecniche *nerve sparing*, come nel caso della prostatectomia radicale, riducono significativamente il rischio di questa complicanza. Il paziente può essere sottoposto anche a radioterapia in fase pre-operatoria o post-operatoria. Solitamente, tale indicazione è il frutto di una decisione collegiale da parte degli specialisti che considerano il caso.

La chemioterapia può essere applicata per via sistemica o come trattamento locale. La chemioterapia per via generale è solitamente indicata nei casi in cui la neoplasia sia in fase avanzata, mentre la terapia locale può avere indicazione nel ridurre la massa tumorale o dopo trattamento chirurgico oppure quando non vi sono alternative chirurgiche o radioterapiche. Una considerazione particolare va fatta per la chemioprolifassi intravesicale, vista l'alta percentuale di recidive dei tumori superficiali e sembra particolarmente indicata dopo TUR o dopo cistectomia parziale proprio per prolungare il più possibile l'intervallo libero da malattia. Quello della chemioprolifassi è un momento delicato per il paziente, perché non è sempre facile accettare le sedute ricorrenti

di terapia intravesicale ed i controlli cistoscopici che, almeno per i primi due anni dalla diagnosi, devono avvenire con una frequenza abbastanza elevata (un controllo cistoscopico ogni 3-4 mesi). Il rischio di una caduta di *compliance* da parte del paziente, specialmente quando il quadro clinico è normale può essere elevato e quindi è necessario che il medico di famiglia motivi adeguatamente al paziente la necessità di controlli così ravvicinati.

10.4 Follow-up

La gestione integrata del paziente che è stato affetto da neoplasia vescicale comporta l'offerta di un'assistenza non solo legata alla malattia stessa, ma anche i supporti dal punto di vista psicologico e, con il tempo, tutto quanto può essere necessario nel reintegrare il paziente in tutte le sue funzioni sociali.

Si è accennato all'importanza di mantenere il paziente aderente alla terapia, specialmente nelle fasi successive alla diagnosi, affinché il programma terapeutico si possa compiere come stabilito. Le problematiche psicologiche che insorgono nel periodo post-acute possono essere gestite dal medico di famiglia con l'eventuale supporto anche da parte di uno psicoterapeuta. Le complicanze legate all'intervento chirurgico possono andare da quelle più gravi e temibili come le fistole urinarie e/o fecali complicate da peritonite, fino alle pielonefriti da infezione delle derivazioni urinarie ed è compito del chirurgo gestirle. Capita invece al MMG dover gestire gli effetti collaterali legati alla radioterapia o alla chemioterapia. Nel lungo periodo, è importante assicurare al paziente il rispetto della calendarizzazione dei controlli clinico-strumentali ed assumere un atteggiamento vigile nei confronti dei segni di recidiva.

Bibliografia

- Buntix F, Water H. The diagnostic value of macroscopic haematuria in diagnosing urological cancers: a meta-analysis. *Fam Pract* 1997; 14:63-68
- Marazzi P, Gabriel R. The haematuria clinic. *BMJ* 1994; 308:356
- Mommsen S, Aagaard J, Sell A. Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1983; 17:163-7

- Roberts RG, Hartlaub PP. Evaluation of dysuria in men. *Am Fam Physician* 1999; 60: 865-72
- US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Alexandria, Va. *International Medical Publishing*, 1996

11.0 DIREZIONI FUTURE

Il progresso tecnologico ha prodotto un grosso cambiamento nel mondo scientifico consentendo di conoscere, sempre più dettagliatamente, i meccanismi biomolecolari responsabili dello sviluppo e della crescita dei tumori umani. Alla maggior conoscenza della biologia della cellula tumorale non ha però fatto riscontro, fino ad ora, un corrispondente miglioramento dei risultati clinici verosimilmente per la complessità dei meccanismi biologici alla base della trasformazione neoplastica e per l'eterogeneità dei singoli tumori anche nell'ambito dello stesso istotipo sia per quanto riguarda la prognosi che la sensibilità ai vari interventi terapeutici. Queste considerazioni sono valide anche per il tumore della vescica per il quale, negli ultimi 20 anni, non si è registrato un rilevante cambiamento nella sopravvivenza (Duggan et al., 2003).

Il mancato miglioramento dei risultati clinici, probabilmente, è in parte dovuto ad un approccio diagnostico e terapeutico basato prevalentemente sull'analisi di pochi parametri biologici o di singoli geni e/o prodotti proteici.

Recenti risultati, ottenuti con tecniche di genomica e proteomica, indicano, in modo sempre più evidente, che non è più possibile pensare ad una corretta strategia terapeutica o ad una più sensibile e specifica valutazione diagnostica dei tumori maligni senza prendere in considerazione un ampio numero di parametri biomolecolari. Infatti, la trasformazione neoplastica deriva dall'accumulo di alterazioni genetiche, che comportano numerose variazioni del profilo di espressione proteica e/o dell'attività enzimatica. A tutto ciò, si aggiunge l'eterogeneità intra-tumorale per cui queste alterazioni possono variare notevolmente anche tra tumori dello stesso istotipo.

Va comunque tenuto presente che, a fronte di un maggior numero di informazioni esiste una maggior difficoltà nella interpretazione dei risultati e nel loro utilizzo diagnostico, prognostico e terapeutico. Alcuni studi, volti alla valutazione simultanea di numerosi marcatori, hanno già fornito interessanti risultati e consentito l'identificazione di gruppi di geni legati all'aggressività della neoplasia prospettando, pertanto, la possibilità di una stadiazione più accurata (Dyrskjot et al., 2003; Sanchez-Carbayo et al., 2003).

Queste nuove conoscenze formeranno un quadro più completo e dettagliato delle alterazioni molecolari consentendo l'identificazione di marcatori responsabili di progressione e sensibilità ai trattamenti clinici

che potranno essere determinati con semplici saggi di immunohistochimica o di quantificazione dei livelli di espressione, per prognosi e terapie personalizzate.

Lo studio dei meccanismi più intimi che regolano la proliferazione cellulare, la progressione nel ciclo cellulare e la morte programmata ha prodotto anche importanti informazioni per l'identificazione, all'interno della cellula neoplastica, di potenziali bersagli per nuovi agenti antiblastici.

Nuovi agenti, capaci di riconoscere specifici bersagli dei vari processi alla base della progressione tumorale, sono stati sviluppati con l'obiettivo di ottenere il controllo e stabilizzazione di malattia e prolungare la sopravvivenza; alcuni di essi, sono già entrati in protocolli clinici. Il razionale che supporta l'utilizzo di terapie molecolarmente indirizzate, in sostituzione o in associazione con i trattamenti chemioterapici citotossici convenzionali, è quello di poter superare la resistenza intrinseca delle cellule tumorali alle terapie citotossiche, abbassando la soglia apoptotica e di ridurre gli effetti tossici collaterali grazie alla maggior selettività d'azione nei confronti delle cellule neoplastiche.

11.1 Diagnosi precoce

La sintomatologia più frequentemente riscontrata nei pazienti affetti da tumore della vescica è l'ematuria. Purtroppo tale sintomo compare spesso tardivamente non consentendo una diagnosi precoce del tumore. Da ciò scaturisce l'ovvia esigenza di poter disporre di strumenti diagnostici, possibilmente non invasivi, capaci di individuare forme iniziali di malattia.

Attualmente, il test diagnostico più sensibile è la cistoscopia che però associa al problema dei costi un'invasività, seppur modesta, che ne impediscono un utilizzo in programmi di *screening*. L'unico test non invasivo entrato nella pratica clinica da moltissimi anni, è la citologia del sedimento urinario. Questo approccio presenta però rilevanti limiti, tra cui il 40-50% di falsi negativi ed una scarsa sensibilità per i tumori a basso grado, che ne impedisce l'impiego come marcatore diagnostico precoce (Koteny et al., 2001) o preda dei processi infiammatori.

Per questo motivo, negli ultimi anni, si sono intensificati gli studi mirati ad individuare nuovi marcatori in grado di fornire risultati apprezzabili sia in termini di *compliance* che di accuratezza diagnostica, quali il BTA

(*bladder tumor antigen*), NMP22 (*nuclear matrix protein 22*), il test UBC (*urinary bladder cancer test*), FDP (*fibrinogen degradation products*). Recenti metanalisi hanno però evidenziato che per nessuno di questi marcatori esistono studi di validazione diagnostica sufficienti a giustificare un loro ingresso nella routine clinica (Lokeshwar et al., 2001; Glas et al., 2003). Una spiegazione per questi insuccessi può essere imputata alla mancanza di studi su casistiche consecutive sufficientemente ampie e che prevedano un confronto tra il marcatore allo studio e lo standard di riferimento, non permettendo quindi una corretta valutazione della sensibilità e specificità del marcatore in esame (Glas et al., 2003). Una seconda ragione, molto importante, è legata al fatto che i marcatori fino ad oggi studiati non presentano una sufficiente specificità d'organo e di malattia. Molti di questi test, infatti, sono basati sul rilevamento immunologico di proteine, non necessariamente specifiche per il tumore della vescica e spesso presenti, pur se in quantità minima, anche nei tessuti normali (Koteny et al., 2001).

Solo recentemente sono stati individuati bersagli biomolecolari che potrebbero fornire risultati più accurati considerata la loro maggiore specificità per le cellule neoplastiche, quali alterazioni genetiche (mutazioni di p53, instabilità dei microsatelliti, ecc), epigenetiche (metilazione dei geni APC, RASSF1A, p14^{ARF} CDH1, CDH3, FHIT, RAR β), variazioni dei livelli di espressione proteica (citocheratine, CEA, CA125, survivina, CA19-9) o variazioni dell'attività enzimatica (telomerasi). Questi marcatori sono stati analizzati sia a partire da sangue periferico che da urine (Sidransky, 2002; Dulaimi et al., 2004).

Tra i nuovi marcatori molecolari alcuni, quali ad esempio l'attività telomerasica, i livelli di espressione della survivina ed alcune alterazioni cromosomiche analizzate con tecnica FISH, stanno fornendo risultati promettenti sia in termini di accuratezza (Smith et al., 2001; Halling et al., 2002; Sarosdy et al., 2002; Glas et al., 2003; Skacel et al., 2003; Quek et al., 2004; Sanchini et al., 2004) che di tempi e costi di analisi. Questi marcatori sembrano, infatti, garantire alta specificità e sensibilità a costi generalmente non elevati e con tempi di risposta sufficientemente rapidi per un loro impiego in programmi di *screening*. Anche per questi marcatori però la letteratura, fino ad ora prodotta, si riferisce prevalentemente a studi caso-controllo che forniscono interessanti indicazioni preliminari sull'efficacia di un marcatore, ma che necessitano di una validazione in studi più ampi che prevedano, come già accennato, l'utilizzo del nuovo marcatore a confronto con marcatori

ed indagini strumentali attualmente utilizzati, per una valutazione in termini di costo/beneficio.

Interessanti prospettive in campo diagnostico potranno aprirsi grazie all'utilizzo di nuove tecnologie che consentono di valutare più parametri contemporaneamente.

Nuovi sistemi diagnostici, basati sulla caratterizzazione dell'espressione proteica determinata in fluidi biologici, si stanno affacciando sulla scena pur presentando complessità procedurali ed interpretative. L'interpretazione della numerosità di dati, che è possibile ottenere in brevissimo tempo, richiede l'utilizzo di complessi algoritmi che permettano il riconoscimento di uno specifico profilo proteico suggestivo per la effettiva presenza di cellule tumorali (Wulfkühle et al., 2003). Inoltre, queste metodologie richiedono l'utilizzo di anticorpi con altissima specificità per il bersaglio per il quale sono stati disegnati, per ottenere una adeguata riproducibilità dei risultati.

11.2 Terapia intracavitaria e chirurgica

Come già detto nei capitoli precedenti, le neoplasie vescicali devono essere distinte in superficiali ed infiltranti.

Per quanto riguarda le neoplasie superficiali, il tentativo è quello di riuscire a conservare un numero maggiore di vesciche utilizzando trattamenti e farmaci che consentano di recuperare un certo numero di organi, che attualmente dovrebbero essere sacrificati per garantire la radicalità del trattamento; in questo campo il filone di ricerca più promettente riguarda la termo-chemioterapia endovescicale (Synergo).

È in fase di sperimentazione anche la iontoforesi associata alle instillazioni di antiblastici per favorire la migrazione del farmaco entro la neoplasia o nella parete vescicale (Di Stasi et al., 2004)

È verosimile che un miglioramento dei risultati sino ad oggi ottenuti con la terapia endovescicale delle forme superficiali sia possibile con l'associazione di più agenti antiblastici ad azione sinergica e privi di resistenza crociata o di agenti chemioterapici con immunoterapici (Rintala et al., 1996; Bono et al., 2000; Tozawa et al., 2001).

Per quanto invece riguarda le neoplasie infiltranti, oltre agli schemi di risparmio dell'organo (vedi capitolo 7.2, Chemio-radioterapia) molto interessanti sono le possibilità che si intravedono nel campo delle vesciche biomeccaniche, che potranno in un futuro essere impiegate per

sostituire la vescica al posto dei serbatoi intestinali che vengono impiegati oggi.

Termo-chemioterapia intracavitaria (Synergo)

La termo-chemioterapia intravesicale si basa sull'azione sinergica di un aumento di temperatura delle pareti vescicali indotto tramite una fonte locale endouretrale di microonde mentre all'interno della vescica viene instillata una soluzione di antitumorale (generalmente mitomicina C).

Il trattamento è minimamente invasivo, non richiede anestesia e può essere eseguito in regime ambulatoriale.

La combinazione sinergica di energia termica e chemioterapia offre alcuni vantaggi rispetto alla sola somministrazione di chemioterapici: in particolare l'assunzione del citostatico da parte delle cellule tumorali e la sua distribuzione intracellulare sono migliorati da un'aumentata permeabilità cellulare (Paroni et al., 2001).

Un evidente effetto sinergico della mitomicina C e di altri farmaci come l'epirubicina e, più recentemente, la gemcitabina e l'eoquin, è stata dimostrata in linee cellulari di carcinoma vescicale ed umano (Van der Heijden et al., 2004a).

Gli studi clinici fin qui condotti sembrano dimostrare che il trattamento Synergo sia in grado di innescare una reazione immunitaria accentuata e di ridurre drasticamente le recidive di carcinoma vescicale superficiale; parallelamente, sembra in grado di ridurre la necessità di resezioni (TURB) ripetute così come il ricorso alla cistectomia, con un evidente impatto favorevole sulla qualità di vita del paziente.

Può essere utilizzato con due modalità: come trattamento adiuvante, dopo un'eradicazione endoscopica completa del tumore allo scopo di ridurre le recidive sia temporalmente che quantitativamente o come trattamento neo-adiuvante/ablativo, per l'eradicazione di neoplasia presente in vescica in popolazioni selezionate di pazienti.

Il sistema consiste in un applicatore intravesicale di microonde da 915 Mhz (Megahertz) che porta ad una ipertermia della parete vescicale tramite una irradiazione diretta; l'applicatore viene inserito nella vescica attraverso un catetere transuretrale appositamente disegnato; lo stesso catetere operativo permette la somministrazione endovesicale della soluzione citostatica ed il posizionamento di un *set* di termocoppie che misurano la temperatura dello strato superficiale della parete vescicale. Una termocoppia è presente anche a livello uretrale e tutti i parametri sono costantemente monitorizzati da un computer dedicato.

Uno studio randomizzato e controllato fra termo-chemioterapia intravesicale e chemioterapia da sola ha dimostrato che nel braccio di sola chemioterapia le recidive neoplastiche sono più precoci e più frequenti (58%) rispetto al braccio Synergo (17%) (Colombo et al., 2003).

Un tasso di recidiva del 14% è stato osservato nei pazienti con rischio intermedio-alto (secondo la classificazione EAU) ad 1 anno di follow-up (Van der Heijden et al., 2004b).

Un beneficio è stato riportato anche per pazienti con carcinoma superficiale di alto grado. Non è stata registrata alcuna progressione a T2, mentre fra i pazienti trattati con il protocollo profilattico è stato registrato un tasso di assenza di recidiva del 62,5% ad un follow-up medio di 35,3 mesi. Anche quando è stato utilizzato il trattamento ablativo, per la presenza di tumore residuo o non resecabile, il tasso di eradicazione della neoplasia è stato del 75% ad un follow-up medio di 20 mesi, con l'80,9 % di pazienti libero da recidiva, mentre il tasso di preservazione della vescica è stato del 78,6 % (Gofrit et al., 2004).

Ulteriori studi clinici hanno dimostrato le potenzialità ablativo della combinazione termo-chemioterapia, così come è stato documentato un effetto positivo in pazienti selezionati con tumore non resecabile (Colombo et al., 1995; 1996; 1998).

In attesa di ulteriori risultati, provenienti da studi in fase di completamento o di progettazione, il trattamento Synergo viene principalmente utilizzato per il trattamento dei pazienti a rischio intermedio-alto, in cui siano falliti i precedenti trattamenti endovesicali.

Nuove prospettive per le derivazioni urinarie

Le derivazioni urinarie, anche le più complesse derivazioni ortotopiche continenti, con le tecniche oggi disponibili hanno indubbe limitazioni, in quanto non riescono a riprodurre fedelmente la funzione vescicale, esponendo inoltre al rischio di complicanze a lungo termine.

Per tale motivo, negli ultimi anni vi è un notevole interesse sugli studi di ingegneria tessutale basati, sulla rigenerazione dei tessuti e finalizzati alla realizzazione in laboratorio di una vescica bioartificiale impiantabile nell'uomo.

La prima vescica bioartificiale, realizzata da Atala nel 1999 sul cane, con colture cellulari su di un'impalcatura di un materiale biocompatibile, ha prodotto risultati incoraggianti. Con molta probabilità le prime applicazioni umane si potranno realizzare nei prossimi anni

(Atala, 2004). Permangono comunque dubbi sulla reale riproducibilità della funzione vescicale, anche se questa rappresenterebbe una valida alternativa all'utilizzo di segmenti intestinali con sicure ripercussioni positive sul decorso post-operatorio.

11.3 Terapia bersaglio-mirata

Anticorpi

Fra i molteplici eventi biomolecolari che accompagnano la progressione tumorale, alcuni sono recettore-mediati con intrinseca attività tirosino-chinasica. Tra questi, i recettori per Her2/neu e EGFR rappresentano i bersagli preferenziali scelti per bloccarne l'attività chinasica utilizzando anticorpi monoclonali.

Un'elevata espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), una proteina transmembrana ad azione tirosino-chinasica della famiglia *erb*, è stata trovata in numerose neoplasie solide epiteliali tra cui la vescica (Neal et al., 1985).

La sua espressione correla con il grado istologico, lo stadio e la probabilità di ricaduta, oltre ad essere stato confermato come un fattore prognostico indipendente di progressione e mortalità (Lipponen et al., 1994; Mellon et al., 1995; Chow et al., 1997). La trasmissione del segnale mediata da EGFR si avvale di meccanismi *ras*-dipendenti e *ras*-indipendenti con un effetto stimolante la proliferazione cellulare (Sauter et al., 1994), angiogenesi (Neal et al., 1992) e capacità di metastatizzazione (Nguyen et al., 1994).

Le strategie atte a bloccare lo stimolo mitogenico indotto da EGFR si basano o su anticorpi monoclonali diretti sul dominio extracellulare del recettore col conseguente blocco del sito di legame col suo ligando come cetuximab (Erbix), h-R3, ABX-EGF e EMD-700 o su piccole molecole che hanno una capacità di inibizione diretta del dominio tirosino-chinasico intracellulare di EGFR come gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva), EKB-569, GW572016, CI-1003 (Bellmunt et al., 2003).

Sulla base di quanto ottenuto in modelli preclinici, numerosi studi clinici con singole molecole o in combinazione a trattamenti chemioterapici risultano attualmente in corso, anche se nessuno studio randomizzato risulta ad oggi pubblicato (Chester et al., 2004).

Piccole molecole

L'utilizzo di piccole molecole potrebbe richiedere il superamento di alcuni dei fattori limitanti già ricordati per gli anticorpi monoclonali. I peptidi, gli oligonucleotidi o le brevi sequenze di RNA (sRNA), utilizzati in questo approccio terapeutico, sono in continua espansione numerica e sicuramente rappresenteranno l'elemento centrale delle nuove strategie terapeutiche contro il cancro, in considerazione anche della possibilità di poter essere frequentemente somministrati per via orale.

L'utilizzo di queste piccole molecole rappresenta anche una modifica del livello di interazione cellulare che si intende terapeuticamente contrastare. Si passa infatti, da un livello di ripristino dell'integrità genica (terapia genica) al tentativo di spegnimento del processo di traslazione del segnale dal mRNA alla proteina.

Un bersaglio frequentemente studiato per tali molecole, oltre alle chinasi ed ai recettori per i fattori angiogenici, è l'insieme di vie metaboliche coinvolte nei meccanismi che regolano la transizione delle cellule nelle varie fasi del ciclo mitotico e del connesso meccanismo di morte cellulare programmata (ipoespressione di p21, fosforilazione di Rb, iperespressione di Cox-2 e timidilato sintasi, ecc). Notevole interesse scientifico si sta concentrando anche sull'utilizzo di molecole antisense, che consentono, ad esempio, l'abbattimento della iperespressione di *bcl-2* (Del Bufalo et al., 2003; Trisciuoglio et al., 2004) e sull'individuazione di molecole capaci di interagire con i meccanismi che regolano il turnover delle proteine (proteasoma) (Adams, 2004).

Lo scenario, nel quale la moderna oncologia si muove, è molto innovativo per l'aumento delle conoscenze di biologia cellulare e di ricerca traslazionale. Vari aspetti delle diverse vie metaboliche fino ad ora individuati devono però essere ancora approfonditi. Inoltre, sono necessari miglioramenti delle metodologie analitiche utilizzate, delle procedure d'elaborazione e d'interpretazione dei risultati ottenuti e l'introduzione di controlli di qualità interlaboratorio prima di poter trasferire, con maggior fiducia, le informazioni scaturite dalla ricerca su modelli sperimentali ai campioni biologici provenienti dai tumori dei singoli pazienti, per un utilizzo nella pratica clinica.

Per molti tumori solidi assisteremo ad una fase, peraltro già iniziata, nella quale le terapie convenzionali (chimiche, radianti, immunologiche) saranno integrate da trattamenti bersaglio mirati, prima che questi ultimi possano divenire il trattamento di elezione.

Il tumore della vescica non sfugge a questo scenario e può costituire, per una serie di ragioni, un modello, sicuramente non semplice, ma di più facile trasferimento dei risultati della ricerca sperimentale. Il carcinoma vescicale possiede, infatti, una storia naturale molto variegata con l'insorgenza di forme superficiali a sviluppo limitato, una scarsa e lenta tendenza invasiva o di forme diffuse, multicentriche, spesso con aree di carcinoma *in situ*, aggressive, con una rapida e frequente diffusione metastatica. D'altra parte, il carcinoma della vescica offre, durante la sua storia naturale, la possibilità di utilizzare varie vie di somministrazione dei farmaci, dal trattamento loco-regionale a quello sistemico infusione in bolo rapido o continuo.

Dal punto di vista strettamente terapeutico si registra un sostanziale stallo nell'introduzione, in clinica, di antiblastici citotossici di nuova generazione, soprattutto per il trattamento loco-regionale, un aspetto forse non ancora sufficientemente esplorato, dove la pratica clinica prevede, ormai da molti anni, sostanzialmente la monoterapia con BCG. Il carcinoma superficiale della vescica consentendo un contatto diretto tra chemioterapico e cellule tumorali, rappresenta uno dei modelli clinici più vicini al modello *in vitro* delle linee cellulari e garantisce la trasferibilità dei risultati sperimentali alla clinica (Zoli et al., 2001). Un simile approccio può consentire anche di valutare l'attività citotossica di combinazioni di farmaci, per i quali sia possibile dimostrare una minima irritazione vescicale e modesta induzione di effetti collaterali sistemici, nelle loro diverse possibili sequenze e schemi di somministrazione (Zoli et al., 2004).

In conclusione, l'ultimo decennio ha visto, come già è stato ampiamente ricordato, un notevole incremento delle conoscenze sui meccanismi che regolano la proliferazione, differenziazione e morte cellulare e su come le cellule tumorali sfuggano o utilizzino a proprio vantaggio queste vie metaboliche o i *check point* che le governano. Tutto questo, ci si auspica, consentirà l'identificazione di marcatori biomolecolari, importanti per una diagnostica precoce, non invasiva, quali predittori di risposta alla terapia citostatica convenzionale o bersagli di nuovi trattamenti mirati.

11.4 Terapia genica

Di recente acquisizione è la capacità di un approccio terapeutico mediante il trasferimento di geni terapeutici attraverso vettori virali.

E' ben documentato che la regolazione del passaggio dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare avviene ad opera di una complessa interazione fra numerosi oncogeni e geni oncosoppressori. Il gene oncosoppressore p53, le cui alterazioni genetiche sono rilevabili fino al 70% delle neoplasie vescicali con invasione della parete muscolare, rappresenta un esempio in questo senso.

Ben noto è il ruolo che p53 e pRB svolgono nella regolazione di questo *check point* ed il ruolo che la mutazione di p53 esercita nell'evoluzione clinica del carcinoma della vescica e la sua farmacoresistenza.

La principale sfida che la terapia genica dei tumori, e del carcinoma della vescica in particolare, dovrà affrontare in un prossimo futuro, sembra essere quella di riuscire a produrre vettori virali con alta efficacia e selettività capaci di riconoscere più di un singolo gene sulla cellula bersaglio. Un primo passo è stato compiuto con lo sviluppo di vettori virali capaci di riconoscere e distruggere solo cellule tumorali p53 mutate ed iperesprimenti telomerasi, risparmiando cellule come i linfociti attivati, p53 *wild-type* e telomerasi positive .

Un vettore disegnato in questo modo potrebbe essere particolarmente interessante nel trattamento endovesicale del carcinoma superficiale della vescica caratterizzato da un'elevata percentuale di recidive locali associate ad un'elevata percentuale di attività telomerasica e ad un'elevata presenza di cellule p53 mutate.

Kuball ha ricercato la possibilità di trasferimento del gene p53 mediante l'utilizzo di un vettore adenovirale attraverso instillazione vescicale o iniezione intramurale in corso di cistoscopia in pazienti successivamente sottoposti a cistectomia (Kuball et al., 2002).

La verifica dell'espressione del vettore transgenico nel tessuto vescicale, attraverso reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR), ha messo in luce come l'instillazione vescicale, al contrario dell'iniezione intramurale, rappresenti una metodica biologicamente attiva, riproducibile e sicura.

In pazienti con malattia localmente avanzata non candidabili a cistectomia, l'instillazione endovesicale ripetuta di un vettore adenovirale caricato con p53 si è successivamente confermata come una metodica sicura pur mettendo in luce la necessità di migliorare l'efficacia nel trasferimento del gene avvenuta in solo 2 di 7 pazienti valutabili.

Un secondo obiettivo che si sta perseguendo per migliorare l'efficacia della terapia genica riguarda i meccanismi biologici capaci di facilitare l'ingresso del vettore nella cellula bersaglio. L'ingresso del vettore è

facilitato da recettori cellulari che, nello specifico caso, sono costituiti da una proteina idonea all'adesione delle particelle adenovirali alle cellule umane. Tra queste particelle proteiche, i recettori coxsackievirus/adenovirus (CAR) appaiono i più promettenti.

In un recente lavoro (Loskog et al., 2002) è stato documentato, con tecnica immunoistochimica, che la totalità dei campioni biotici di carcinoma della vescica (Ta e T1-T2) analizzati esprime questo recettore. Altri autori (Sachs et al., 2002) hanno dimostrato che l'espressione di CAR diminuisce al decrescere dello stadio e del grado della lesione tumorale, con una perdita totale di espressione nelle forme invasive della neoplasia. Un ulteriore aspetto di estremo interesse scaturisce dai risultati di uno studio, condotto su linee cellulari stabilizzate, che evidenzia come un trattamento genico, adenovirus-mediato, risulti più efficace nei carcinomi vescicali farmaco-resistenti rispetto a quelli farmaco-sensibili (Shirakawa et al., 2001).

Il medesimo gruppo di ricerca ha recentemente presentato i risultati di un nuovo studio *in vitro* ed *in vivo*, nel quale è stata valutata l'attività citocida di un vettore virale selettivo per la proliferazione, controllato dal promotore tessuto specifico Cox-2 (Shirakawa et al., 2004), trasfettato in cellule di tumore della vescica o somministrato a topi xenograft. La ciclossigenasi-2 (Cox-2), è un enzima che catalizza la sintesi delle prostaglandine ed è iperespresso in molteplici lesioni premaligne e maligne incluso il carcinoma della vescica, ma non nei tessuti normali della vescica (Komhoff et al., 2000). Il risultato dello studio ha confermato interessanti prospettive terapeutiche. La conoscenza sempre più approfondita dei fenotipi molecolari e delle alterazioni genetiche che li sottendono rimangono oggi lo strumento più importante per lo sviluppo di nuove molecole farmacologiche atte a migliorare il trattamento delle neoplasie vescicali.

11.5 Nuovi farmaci chemioterapici

Nonostante la definizione di nuovi approcci integrati di trattamento e la recente introduzione nella pratica clinica di molecole quali gemcitabina e taxani, la necessità di sviluppo di nuovi farmaci citotossici rimane prioritaria.

Il diverso profilo di tossicità di oxaliplatino, caratterizzato da una migliore tollerabilità renale rispetto al cisplatino e midollare rispetto a carboplatino, pone questo farmaco come ideale per tutti quei pazienti

non candidabili a schemi di trattamento particolarmente aggressivi. La letteratura in tal senso rimane povera e necessita di ulteriori conferme. Per altro uno studio in monochemioterapia con oxaliplatino ha evidenziato risposte nell'ordine solo del 6%, ma in pazienti pretrattati con altre linee chemioterapiche (Moore et al., 2003).

La combinazione gemcitabina-oxaliplatino in uno studio multicentrico di fase II presentato all'ASCO 2004 in pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, non considerati eleggibili per una terapia contenente cisplatino principalmente per la precaria funzionalità renale, si è dimostrata ben tollerata, con risposte nell'ordine del 50% (Font et al., 2004)

La tripletta contenente oxaliplatino, gemcitabina ed erlotimib, l'inibitore della tirosinchinasi di EGFR, è attualmente oggetto di studio da parte di un protocollo inglese del NCRI *Bladder Cancer Group*, a confronto con la stessa combinazione contenente cisplatino.

Pemetrexed rappresenta un antifolato di recente sviluppo, con un ampio spettro di attività nell'ambito del trattamento dei tumori solidi (Paz-Ares et al., 2002). Nell'ambito delle neoplasie vescicali, esso è stato studiato in mono-chemioterapia in fase II su 33 pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica e in pazienti non sottoposti a trattamenti chemioterapici precedenti, con evidenza di risposta nel 32% dei casi e stabilizzazione di malattia in un ulteriore 36% (Paz-Ares et al., 1999). Nell'ambito dello studio, vi sono state due morti tossiche verosimilmente legate alla mancanza di supplementazione vitaminica con acido folico e cianocobalamina di cui pemetrexed necessita.

Pemetrexed è stato utilizzato in numerosi studi clinici di fase I con diversi farmaci, quali cisplatino (Thodtmann et al., 1999), carboplatino (Calvert et al., 2000), gemcitabina (Adjei et al., 2000), oxaliplatino (Gamelin et al., 2000) e irinotecan (Johnson et al., 1999); risulta attualmente in corso uno studio di fase II con gemcitabina (ECOG-E4802) nel trattamento di neoplasie vescicali avanzate.

L'osservazione che le cellule neoplastiche vescicali si caratterizzano per un'abbondante espressione di recettori della transferrina sulla propria superficie ha costituito la base per gli studi in vitro riguardo gli effetti antineoplastici del nitrato di gallio (Aoyagi et al., 1995).

Tale molecola inibisce competitivamente l'assunzione cellulare del ferro bloccando l'attività delle ribonucleotidoreduttasi ferro-dipendenti e studi preclinici hanno messo in luce come esista una relazione tra proliferazione cellulare e livelli di espressione dei recettori per la

transferrina sulla superficie cellulare (Seligman et al., 1993; Aoyagi et al., 1995).

Almeno tre studi hanno dimostrato l'attività del nitrato di gallio, come agente singolo, in pazienti affetti da neoplasie vescicali avanzate e pesantemente pretrattate con schemi contenenti cisplatino, con risposte comprese tra il 17% ed il 27% ed un meno realistico 63% (Crawford et al., 1991; Seidman et al., 1991; Seligman et al., 1991).

Einhorn ha valutato una combinazione contenente vinblastina, ifosfamide e nitrato di gallio su 27 pazienti con malattia avanzata non sottoposti a precedenti trattamenti, con risposte nel 67% dei casi e durata mediana della risposta di 20 settimane (Einhorn et al., 1994).

Un analogo studio di fase II (ECOG 5892) con la stessa combinazione e schema ha evidenziato, su 41 pazienti valutabili, risposte nel 44% dei casi con una durata mediana di risposta di 47 settimane (Dreicer et al., 1997).

L'unico studio randomizzato di fase III condotto dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ha confrontato nitrato di gallio e fluorouracile con lo schema MVAC (McCaffrey et al., 1997).

Nonostante un presunto sinergismo clinico evidenziato dal fluorouracile con altri composti metallici quali il cisplatino, la combinazione col nitrato di gallio ha dato risposte nel solo 12% dei casi verso il 94% dello schema MVAC.

Un'ulteriore nuova molecola con attività antitumorale dimostrata su modelli murini (Bonfil et al., 2002) risulta essere la vinflunina, i cui risultati preliminari in uno studio di fase II presentato all'ASCO 2003 ha mostrato in pazienti pretrattati un 19% di risposte, pur con una tossicità ematologica importante caratterizzata da 3 morti legate a sepsi in corso di neutropenia febbrile (Bui et al., 2003).

Bibliografia

- Adams J. The development of proteasome inhibitors as anticancer drugs. *Cancer Cell* 2004 May;5(5):417-21
- Adjei AA, Erlichman E, Sloan JA et al. A phase I and pharmacologic study of sequences of gemcitabine and the multitargeted antifolate agent LY231514 (MTA) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18:1748-57
- Aoyagi T, Bander NH. Citotoxicity of gallium nitrate in vitro using bladder cancer cell. *Int J Urol* 1995; 2:288-94

- Atala A. Tissue engineering for the replacement of organ function in the genitourinary system. *Am J Transplant* 2004; 4: 58-73
- Bellmunt J, Hussain M, Dinney CP. Novel approaches with targeted therapies in bladder cancer. Therapy of bladder cancer by blockade of the epidermal growth factor receptor family. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:S85-104
- Bonfil RD, Russo DM, Binda MM et al. Higher antitumor activity of vinflunine than vinorelbine against orthotopic murine model of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 2002;7(4):159-66
- Bono AV, Lovisolo JA, Saredi G. Transurethral resection and sequential chemo-immunoprophylaxis in primary T1G3 bladder cancer. *Eur Urol* 2000; 37:478-83
- Bui BT, Culine C, De Santis S et al. Preliminary results of a phase II study testing intravenous (iv) vinflunine (VFL) as second line therapy in patients with advanced transitional cell cancer (TCC) of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22(abstr 1571)
- Calvert A, Hughes PM, Calvert RE et al. ALIMTA in combination with carboplatin demonstrates clinical activity against malignant mesothelioma in a phase I trial. *Lung Cancer* 2000;29(abstr59):73-74
- Chester JD, Hall GD, Forster M et al. Systemic chemotherapy for patients with bladder cancer – current controversies and future directions. *Cancer Treat Rev* 2004;30: 343-358
- Chow N, Liu H, Lee E et al. Significance of urinary epidermal growth factor and its receptor expression in human bladder cancer. *Anticancer Res* 1997;17:1293-96
- Colombo R, Lev A, Da Pozzo LF et al. A new approach using local combined microwave hyperthermia and chemotherapy in superficial transitional bladder carcinoma treatment. *J Urol* 1995;153:959-963
- Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A et al. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 155:1227-1232
- Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A et al. Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder sparing treatment for select multifocal and unresectable superficial bladder tumors. *J Urol* 1998;159:783-787
- Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local

microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4270-4276

- Crawford ED, Sainers JH, Baker LH et al. Gallium nitrate in advanced bladder cell carcinoma: Southwest Oncology Group study. *Urology* 1991;38:355-57
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Virgili G, Giurioli A, Storti L, Zampa G, Vespasiani G. Sequential intravesical Bacillus Calmette Guerin and electromotive drug administration for high risk superficial bladder cancer: a prospective controlled study. American Urological Association, AUA '04 – San Francisco May 8-13 (Abstr 280). *J Urol* 2004; 171:74
- Del Bufalo D, Trisciuglio D, Scarsella M, Zangemeister-Wittke U, Zupi G. Treatment of melanoma cells with a bcl-2/bcl-xL antisense oligonucleotide induces antiangiogenic activity. *Oncogene* 2003 Nov 20;22(52):8441-7
- Dreicer R, Propert KJ, Roth BJ et al. Vinblastine, ifosfamide and gallium nitrate – An active new regimen in patients with advanced carcinoma of the urothelium: A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E5892). *Cancer* 1997;79:110-14
- Duggan BJ, McKnight JJ, Williamson KE, Loughrey M, O'Rourke D, Hamilton PW, Johnston SR, Schulman, Zlotta AR. The need to embrace molecular profiling of tumor cells in prostate and bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1240-47
- Dulaimi E, Uzzo RG, Greenberg RE, Al-Saleem TA, Cairns P. Detection of bladder cancer in urine by a tumor suppressor gene hypermethylation panel. *Clin Can Res* 2004; 10: 1887-93
- Dyrskjot L, Thykjaer T, Kruhoffer M, Jensen JL, Marcussen N, Hamilton-Dutoit S, Wolf H, Orntoft TF. Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. *Nat Genet* 2003; 33: 90-96
- Einhorn LH, Roth BJ, Ansari R et al. Phase II trial of vinblastine, ifosfamide and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:2271-76
- Font A, Esteban E, Carles J et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination: A multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(abstr 4544):14S
- Gamelin E, Fumoleau P, Delalogue S et al. A phase I study of the multitargeted antifolate ALIMTA in combination with oxaliplatin (LOHP) in metastatic solid tumors. *Clin Oncol* 2000; 19(abstr 867):222a

- Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Kurth K. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003; 169:1775-82
- Gofrit ON, Sahpiro A, Pode D et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology* 2004; 63: 466-471
- Halling KC, Ring W, Sokolova IA, Karnes RJ, Meyer RG, Powell EL, Sebo TJ, Cheville JC, Clayton AC, Krajnik KL, Ebert TA, Nelson RE, Burkhardt HM, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz VS, Lieber MM, Blute ML, Zincke H, Seelig SA, Jenkins RB, O'Kane DJ. A comparison of BTA Stat, hemoglobin dipstick, telomerase and vysis urovision assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol* 2002; 167: 2001-06
- Johnson T, Hammond L, Johnson R et al. Phase I and pharmacokinetic study (PK) of the multitargeted antifol LY231514 (MTA) in combination with irinotecan (CPT-11). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18(abstr 659):172a
- Kageyama S, Isono T, Iwaki H, Wakabayashi Y, Okada Y, Kontani K, Yoshimura K, Terai A, Arai Y, Yoshiki T. Identification by proteomic analysis of calreticulin as a marker for bladder cancer and evaluation of the diagnostic accuracy of its detection in urine. *Clin Chem* 2004; 50:857-66
- Komhoff M, Guan Y, Shappell HW, et al. Enhanced expression of cyclooxygenase-2 in high grade human transitional cell bladder carcinomas. *Am J Pathol*, 2000; 157: 29-35
- Koteny BR, Getzemberg RH. Urine based markers of urological malignancy. *J Urol* 2001; 165: 600-11
- Kuball J, Wen SF, Leissner J et al. Successful adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients with bladder cancer by intravesical vector instillation. *J Clin Oncol* 2002;20(4):957-65
- Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erbB-2, p53) expression and longterm prognosis. *Br J Cancer* 1994; 69:1120-25
- Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity? *J Urol* 2001; 165: 1067-77
- Loskog A, Hedlund T, Wester K, de la Torre M, Philipson L, Malmström PU, Totterman TH. Human urinary bladder carcinomas express adenovirus attachment and internalization receptors. *Gene Ther* 2002 May;9(9):547-53

- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M et al. Phase II randomized trial of gallium nitrate plus fluorouracil versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in patients with advanced transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2449-55
- Mellon K, Wright C, Kelly P et al. Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol* 1995;153:919-25
- Moore MJ, Winkvist E, Vokes EE et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with inoperable, locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract (TCC) who have received prior chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22(abstr 1638):408
- Neal D, Marsch C, Bennett M et al. Epidermal growth factor receptor in bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet* 1985; 1: 366-68
- Neal D, Mellon K. Epidermal growth factor receptor and bladder cancer: a review. *Urol Int* 1992; 48:365-71
- Nguyen P, Swanson P, Jaszez W. Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional carcinoma of the urinary bladder. A multivariate survival analysis. *Am J Clin Pathol* 1994;101:166-76
- Paroni R, Salonia A, Lev A. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:273-278
- Paz-Ares L, Tabernero J, Moyano A et al. Significant activity of the multi-targeted antifolate MTA (IY231514) in advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder: Results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 1999; 35 (abstr 160): 81S
- Paz-Ares L, Ciruelos E, Garcia-Carbonero R et al. Pemetrexed in bladder, head and neck and cervical cancers. *Semin Oncol* 2002; 29 (6,S18): 69-75
- Quek ML, Sanderson K, Daneshmand S, Stein JP. New molecular markers for bladder cancer detection. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 259-64
- Rintala E, Jauhainen K, Kaasinen E, et al., and the Finnbladder Group: Alternating mitomycin C and bacillus Calmete-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. *J Urol* 1996;156: 56-60

- Sachs MD, Rauen KA, Ramamurthy M, Dodson JL, De Marzo AM, Putzi MJ, Schoenberg MP, Rodriguez R. Integrin alpha(v) and coxsackie adenovirus receptor expression in clinical bladder cancer. *Urology* 2002 Sep; 60(3):531-6
- Sanchez-Carbayo M, Socci ND, Lozano JJ, Li W, Charytonowicz E, Belbin TJ, Prystowsky MB, Ortiz AR, Childs G, Cordon-Cardo C. Gene discovery in bladder cancer progression using cDNA microarray. *Am J Pathol* 2003; 163: 505-16
- Sanchini MA, Bravaccini S, Medri L, Gunelli R, Baccarani PC, Monti F, Ravaioli A, Nanni O, Amadori D, Calistri D. Urine telomerase, an important marker in the diagnosis of bladder cancer. *Neoplasia* 2004; 6:234-39
- Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, Chao R, Yore L, Zadra J, Burzon D, Osher G, Bridge JA, Anderson S, Johansson SL, Lieber M, Soloway M, Flom K. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002; 168: 1950-54
- Sauter G, Haley J, Chew K et al. Epidermal growth factor receptor expression is associated with rapid tumor proliferation in bladder cancer. *Int J Cancer* 1994; 57: 508-14
- Seidman AD, Scher HI, Heinemann MH et al. Continuous infusion gallium nitrate for patients with advanced refractory urothelial tract tumours. *Cancer* 1991;68:2561-65
- Seligman PA, Crawford ED. Treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder with continuous infusion gallium nitrate. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:157-59
- Seligman PA, Schleider RB, Siriwardana G et al. Effects of agents that inhibit cellular iron incorporation on bladder cancer cell proliferation. *Blood* 1993; 82:1608-1
- Shirakawa T, Hamada K, Zhang Z, Okada H, Tagawa M, Kamidono S, Kawabata M, Gotoh A. A cox-2 promoter-based replication-selective adenoviral vector to target the cox-2-expressing human bladder cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004 Jul 1;10(13):4342-8
- Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 210-19
- Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, Pettay JD, Biscotti CV, Liou LS, Procop GW, Jones JS, Ulchaker J, Zippe CD, Tubbs RR. Multitarget fluorescent in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003; 169: 2101-05

- Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, Colberg JW, Weiss RM, Altieri DC. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. *JAMA* 2001; 17: 324-28
- Thodtmann R, Depenbrock H, Dumez H et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:3009-16
- Tozawa K, Okamura T, Sasaki S, Kawai N, Ito Y, Hayashi Y, Kohri K. Intravesical combined chemo immunotherapy with epirubicin and Bacillus Calmette-Guerin is not indicated for superficial bladder cancer. *Urol Int* 2001; 67:289-92
- Trisciuglio D, Iervolino A, Candiloro A, Fibbi G, Fanciulli M, Zangemeister-Wittke U, Zupi G, Del Bufalo D. bcl-2 induction of urokinase plasminogen activator receptor expression in human cancer cells through Sp1 activation: involvement of ERK1/ERK2 activity. *J Biol Chem* 2004; 279(8):6737-45
- Van der Heijden AG, Jansen CFJ, Verhaegh G et al. The effect of hyperthermia on mitomycin C induced cytotoxicity in four human bladder cancer cell lines. *Eur Urol* 2004a; 46:670-674
- Van der Heijden AG, Kiemeney LA, Gofrit ON et al. Preliminary European Results of Local Microwave Hyperthermia and Chemotherapy Treatment in Intermediate or High Risk Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2004b; 46:65-72
- Wada Y, Gotoh A, Shirakawa T, Hamada K, Kamidono S. Gene therapy for bladder cancer using adenoviral vector. *Mol Urol* 2001 Summer; 5(2):47-52
- Wulfkuhle JD, Liotta LA, Petricoin EF. Proteomic applications for the early detection of cancer. *Nature Rev Cancer* 2003; 3:267-75
- Zoli W, Ricotti L, Tesei A, Barzanti F, Amadori D. In vitro preclinical models for a rational design of chemotherapy combinations in human tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 37(1):69-8
- Zoli W, Ricotti L, Tesei A, Ulivi P, Gasperi Campani A, Fabbri F, Gunelli R, Frassineti G.L, Amadori D. Schedule-dependent cytotoxic interaction between epidoxorubicin and gemcitabine in human bladder cancer cells in vitro. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1500-1507